

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe (Vorstand: Prof. Dr. BÖHMIG).

## Seröse Endokarditis bei Kleinkindern und Jugendlichen.

Von

R. BÖHMIG.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Dezember 1949.)

Die Meinungsverschiedenheiten über Bedeutung und Genese geringgradiger Reliefveränderungen an Herzklappen sind alt und gehen auf die Altmeister der Pathologischen Anatomie zurück. Die von ROKITSKY vertretene *entzündliche Genese* wurde später von BENEKE und besonders BALDASSARI sowie FELSENREICH und v. WIESNER gestützt. Der von VIRCHOW begründeten *mechanischen* bzw. *Abnutzungsursache* traten später VERAGUTH, teilweise RIBBERT, MÖNCKEBERG, DEWITZKY, KÖNIGER bei. Im Handbuch der Pathologischen Anatomie finden wir bei RIBBERT einen besonderen Abschnitt, der den „Nichtendokarditischen Unebenheiten der Zipfelklappen am freien Rande“ (S. 188) gewidmet ist und die Noduli Albini und ihre Genese nach BERNAYS und NUSSBAUM darstellt.

Wir selbst haben 1934 in gemeinschaftlichen Untersuchungen mit KRÜCKEBERG, 1935 durch WALDOW und nochmals 1936 die oberflächlichen wie auch groben Reliefveränderungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen beschrieben und dabei die beträchtlichen diagnostischen Schwierigkeiten hervorgehoben, die der Deutung sowohl der makroskopischen wie der mikroskopischen Befunde entgegenstehen. Für die Reliefveränderungen, die die sicheren Zeichen einer abgelaufenen Endokarditis vermissen lassen, prägten wir 1934 die Bezeichnung „Endokardreaktion“ und begründeten diesen nichts präjudizierenden Namen damit, daß solchen geringfügigen Klappenveränderungen oder Klappennarben auch mikroskopisch nicht anzusehen sei, ob eine rheumatische oder bakterielle Endokarditis oder eine Mischform beider oder nur eine Mitbeteiligung der Klappen bei Allgemeininfektionen vorangegangen sei. Wir haben ferner in neueren Sektionsstatistiken die Häufigkeit dieser „Endokardreaktion“ der Segelklappen sowie die kleinstumschriebene Verwachung der Aortenklappen an ihrem Ansatz hervorgehoben. Auf Grund einer nochmaligen laufenden Untersuchung von 100 Herzklappen in und nach dem Krieg möchten wir das Augenmerk erneut auf diese Veränderungen der Taschen- und Segelklappen des Herzens lenken.

Bezüglich der *makroskopischen Befunde* der „Endokardreaktion“ verweisen wir auf die älteren Darstellungen und unsere Beschreibung bei BÖHMIG und KRÜCKEBERG sowie WALDOW.

a) *Endokardreaktion der Segelklappen*. Hier haben wir seit unseren ersten darauf gerichteten Untersuchungen unterschieden in: 1. warzige Ausbuchtungen, 2. Verdickungen, 3. Schwund der Schwimmhäute, 4. lappenförmige Ausziehungen, 5. Verdickung und Verwachsung von

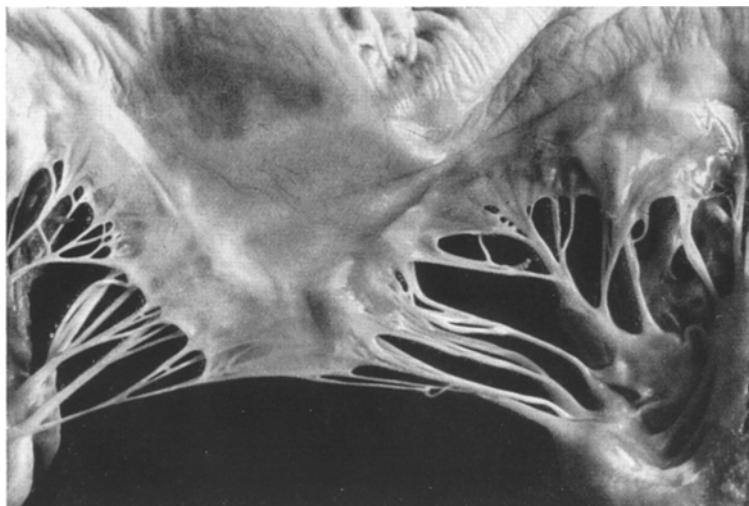


Abb. 1. Weitgehend normales vorderes Mitralsegel. Jedoch zeigen die Sehnenfäden an beiden Seiten Verwachsungen untereinander und Verdickungen. Das hintere Mitralsegel auf der rechten Seite der Abbildung zeigt grobe Reliefveränderungen und Sehnenfadenverwachsungen.

Sehnenfäden, die schon als sichere Zeichen einer abgelaufenen Endokarditis zu gelten haben.

b) *Endokardreaktion der Taschenklappen*. Diese haben wir früher vernachlässigt. Sie ist makroskopisch noch weniger bekannt und beachtet als die der Segelklappen und mit bloßem Auge auch oft kaum mit Sicherheit zu erkennen. Besonders nachteilig ist, daß man bei der Obduktion die Innenfläche der Taschenklappen ohne Zerschneiden derselben nicht richtig betrachten kann. Wir fanden hier vor allem: 1. verschiedene Grade der Versteifung, 2. stärkeres Vorspringen der Leiste des Schließungsrandes, 3. Verdickung derselben und des Nodus Arantii, 4. Verdickung des Klappenrandes. Über die Grenzziehung der Bezeichnung „Endokardreaktion“ hinaus gehen 5. geringfügige, eben mit bloßem Auge erkennbare Verwachsungen der Klappenränder zweier Taschen an ihrem Ursprung aus der Aortenwand. — An beiden Klappensystemen finden sich also gleichartige Veränderungen mit einer

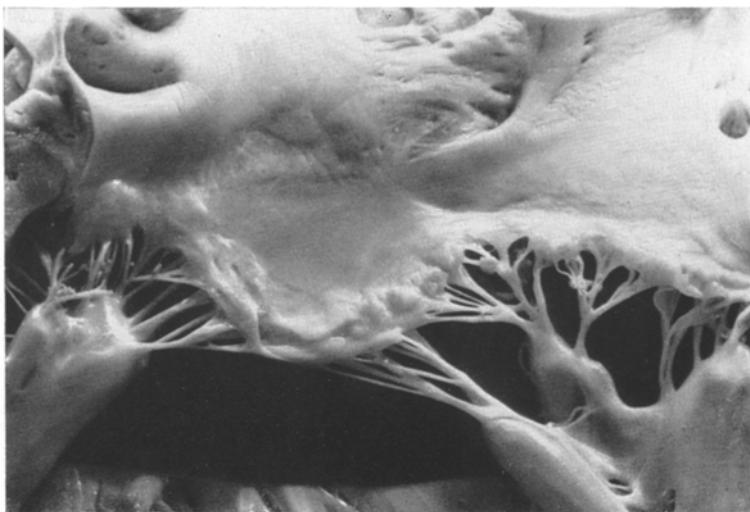


Abb. 2. Endokardreaktion der Mitralklappen. Grobe Reliefveränderungen am vorderen und hinteren Segel mit Verdickung, warziger Ausbuchtung, Leistenbildung, Verdickung und Verwachung der Sehnenfäden. Die Schwimmhäute am Klappenrand sind verschwunden, das hintere Mitralsegel ist verkürzt.



Abb. 3. Weitgehend normale Aortenklappe. Auf der linken Seite der Abbildung sieht man deutlich den getrennten Abgang der beiden Aortenklappen, ihren schmalen, zarten Klappenrand. Auf der rechten Seite der Abbildung die ersten Zeichen einer Endokardreaktion mit Verdickung des Klappenrandes und des Schließungsrandes am Abgang der Klappe aus der Aorta.

gradatio ad majus bis zu Befunden (a 5 und b 5), die den Übergang zu Narben echter abgelaufener Entzündung der Herzklappen bilden.



Abb. 4. Starke Endokardreaktion der Aortenklappen mit Verdickung von Klappen- und Schließungsrand, der Noduli Arantii und der Klappenplatte.



Abb. 5. Geringfügige abgelaufene Endokarditis der Aortenklappen mit Verwachsung des Klappenrandes auf wenige Millimeter am Abgang der Taschenklappen aus der Aorta.

Bei der täglichen Diagnostik im Sektionssaal und besonders darauf gerichteter Kontrolle ist gegeben, daß die bei a und b getrennt aufgeführten Veränderungen vielfache Kombination im Einzelfall erkennen

lassen, so daß bei Erwachsenen der Einzelbefund nur als Ausnahme angetroffen wird. Je jünger das Individuum ist, um so leichter kann man aber die angeführte Trennung der makroskopischen Erscheinungsform 1—5 durchführen, besonders gilt dies natürlich für Kinder. Diese makroskopischen Befunde erscheinen nun erst bedeutsam durch die mikroskopischen Veränderungen, die ihnen zugrunde liegen. Eine genaue Kenntnis des mikroskopischen Aufbaues der „normalen“ Klappen ist hierbei Vorbedingung.

Wir haben in früheren Veröffentlichungen die *normale Histologie* der Mitrals (1, S. 168) kurSORisch dargestellt, die einzelnen Klappenschichten angeführt und in einer schematischen Zeichnung abgebildet. Auch Varianten und morphologische Besonderheiten der „normalen“ Klappen haben wir früher eingehend geschildert (1, S. 190). Wir möchten darauf besonders verweisen und hier nur nochmals hervorheben, daß bei der gesunden kindlichen Klappe — etwa zwischen dem 4. oder 6.—12. Lebensjahr — die als Grundlage dienende „Norm“ der Klappenschichten stets vollentwickelt vorgefunden wurde, während sie im 1. Lebensjahr erst allmählich zur Ausbildung kommt.

Im Gegensatz zu früher müssen wir hervorheben, daß z. B. in den ersten Lebensmonaten noch keine scharf begrenzte elastische Lamelle vorhanden ist, und zwar in keinem der Klappenschnitte. Es finden sich vielmehr parallel verlaufende, geschlängelte elastische Fasern — die wir uns als elastische Häute vorstellen müssen — ganz ungleicher Dicke, die sich innerhalb der Klappensplatte immer mehr verjüngen und oft schon vor dem Schließungsrand enden. Bekanntlich strahlen ja die elastischen Fasern bei den Segelklappen in jeden abgehenden Sehnenfaden ein. Damit verliert das elastische System einer Segelklappe bei Abgang eines jeden Sehnenfadens an elastischem Material. Vom Schließungsrand an abwärts zum Klappensrand sieht man in diesem Alter feinste elastische Fäserchen in den obersten Klappenschichten wie auch in der Klappentiefe in ganz verschiedener Anordnung und Dicke, oft sogar senkrecht zur Oberfläche. An der Unterfläche der Klappe fehlt eine elastische Lamelle in den ersten 1—3 Lebensjahren oder ist erst im Entstehen begriffen. Manchmal ist sie nur im Abschnitt der Klappensplatte vorhanden und verjüngt sich dann sehr schnell. — Die bei Erwachsenen fibröse Grundsicht ist in diesem Alter noch nicht fibrös. Sie besteht aus noch wenig differenzierten kollagenen Fasern, die bei Azanfärbung noch keine kräftige, sondern nur eine ganz blasse blaue Farbe annehmen.

Wie oben vermerkt, ist die Grundsicht von feinsten elastischen Fasern diffus durchsetzt. Bei Bielschowskyfärbung lassen sich in diesem Lebensalter in allen Klappenschichten argentophile Fasern nachweisen neben den etwas bräunlichen der schon kollagenen Ausdifferenzierung. Solche argentophile Fasern sind in der Grundsicht spärlich, zahlreich dagegen in der Subendothelialschicht und am häufigsten anzutreffen im Bereich des Schließungs- und Klappengrordes.

Als eine Besonderheit der Segelklappen haben wir in einzelnen Fällen sowohl an der Mitrals wie an der Tricuspidalis eine eigentümliche Einziehung der Klappe angetroffen am Abgang des Sehnenfadens zwischen Klappensplatte und Schließungsrand. Durch den Zug des Sehnenfadens entsteht dann an dieser Stelle eine quergestellte Rille oder Furche. Der unterhalb davon gelegene Klappen-

abschnitt (Schließungsrand) wölbt sich dann stärker vor als bei Klappen ohne solche Furchenbildung.

Auf Grund dieser Befunde muß man annehmen, daß die kindliche Herzklappe noch weitgehend undifferenziert ist sowohl bezüglich der einzelnen Formelemente wie der einzelnen Klappenschichten und Klappenabschnitte. Anscheinend erst durch die funktionelle Beanspruchung kommt es zur Ausdifferenzierung sowohl der kollagenen wie der elastischen Fasern und zur scharfen Begrenzung der einzelnen Klappenschichten. Ist diese Differenzierung aber eingetreten, dann scheint keine faßbare Schwankung in der Anordnung oder Dicke einzelner Klappenschichten oder der elastischen Lamellen oder Fasern vorzuliegen. Bei allen zunächst zweifelhaften Befunden gibt das Verhalten der elastischen Fasern und besonders der elastischen Lamelle wie auch eine Bindegewebsfärbung wie die Azanfärbung den Ausschlag.

Sowohl an Vorhof- wie an Kammerseite der Segelklappen sowie an Innen- und Außenfläche der Taschenklappen liegt für gewöhnlich zwischen dem Endothel und der elastischen Lamelle nur ein Grundhäutchen. Eine „subendothiale Schicht“ unter dem Endothel und über der elastischen Lamelle als Klappenschicht sui generis ist „normalerweise“ nicht vorhanden. Sie tritt erst unter pathologischen Veränderungen in Erscheinung und ist dann allerdings von großer Bedeutung, wie unsere früheren und heutigen Befunde erkennen lassen. Dasselbe gilt für die Sehnenfäden der Segelklappen, bei denen von außen nach innen Endothel, Grundhäutchen und elastische Lamelle sich unmittelbar folgen, so daß das Endothel der elastischen Lamelle direkt aufzuliegen scheint.

Die „normale Histologie“ der Taschenklappen haben wir in den früheren Veröffentlichungen nicht besonders herausgestellt. Aufbauend auf den ersten eingehenden Schilderungen von TAFEL, VERAGUTH, KÖNIGER, MÖNCKEBERG und DEWITZKY unterscheiden wir hier prinzipiell dieselben Schichten. Nur sind alle Klappenschichten dünner, ist die subendokardiale Schicht am schwächsten ausgebildet.

Verfolgt man die Aorta des aufsteigenden Teiles nach abwärts bis in die Klappentasche hinein, so ist folgendes festzustellen: Die elastische Lamelle verliert schon oberhalb, vielleicht 2—4 mm oberhalb des Klappenrandes, ihre Dicke, verläuft von da an nur als ganz dünnes Häutchen in die Klappentiefe und spaltet sich auch hier nochmals so auf, daß gar nicht überall mehr als ein Fäserchen zu erkennen ist. Zu gleicher Zeit verliert das innere Drittel zunächst, später die innere Hälfte und die ganze Media, ihre elastischen Fasern und gehen über in einfach kollagene Fasern. Daraus resultiert, daß am Klappenansatz die Aorta überhaupt nicht mehr aus Elastica, sondern aus kollagenen Fasern mit spärlichen eingesprengten elastischen Fasern besteht. Die Aorta ist also dort nicht mehr elastisch. — Die Aortenklappe selbst zeigt bei normaler Dünne nur an der Außenfläche eine stärkere elastische Lamelle, an der Innenfläche eine ganz zarte und ähnelt demnach weitgehend der Mitralklappen. Sowohl außerhalb wie innerhalb der elastischen Lamelle der Außenfläche finden sich noch feinste parallel verlaufende elastische Fäserchen. Praktisch gesehen ist an der normalen Aortenklappe weder Subendothel noch Subendothialschicht vorhanden, sondern nur fibröse Grundschicht mit elastischer Lamelle.

Als mikroskopische Veränderungen fanden wir bei beiden Klappensystemen: 1. Sichtbarwerden und Verdickung des Subendothels allein (in  $\frac{2}{3}$  der Fälle kombiniert mit dem Auftreten vereinzelter Granulozyten oder Lymphocyten, in allen Fällen verbunden mit Faservermehrung, 2. Verdickung von Subendothel und elastisch-fibröser Schicht

mit gleichzeitiger Auffaserung der elastischen Lamelle (in der Hälfte der Fälle kombiniert mit dem Auftreten von spärlichen Lymphocyten, seltenst von Granulocyten), 3. sog. „zentrale Hyperplasie“ (FELSENREICH und v. WIESNER) stets in Kombination mit 2, oft gleichzeitig auftretend mit 4, 4. umschriebene oder flächenhafte Unterbrechung bzw. Schwund der elastischen Lamelle (in allen Fällen vereinzelte Lymphocyten).

Diese mikroskopischen Befunde fordern nun eine Besprechung im einzelnen. Wir müssen aus didaktischen Gründen die Veränderungen der einzelnen Schichten getrennt aufführen, während sie auch schon bei Kleinkindern meist in allen gegebenen Kombinationen vorkommen.

**1. Verhalten des Endothels allein.** Es gibt keine Herzklappe und keinen mikroskopischen Schnitt, bei dem sich nicht Veränderungen des Endothels fänden. Und zwar liegen vor: Schwankungen der Zahl der Endothelien an Ober- und Unterfläche eines Klappenabschnittes, umschriebene Zellvermehrungen oder offensichtliche Endothelwucherungen, Degeneration an Protoplasma und besonders degenerative Kernveränderungen bis zum völligen Schwund einzelner oder mehrerer aneinanderstoßender Endothelien. Der kritischen Beurteilung dieser Veränderungen stehen besondere Schwierigkeiten entgegen. Denn wir konnten durch unsere laufenden Untersuchungen immer wieder neu erweisen, daß der Zeitpunkt der Sektion und die Behandlung der Herzkappen durch den Sekanten eine maßgebende Rolle spielen, ob das Klappenendothel wohlerhalten ist oder nicht. Schon das Aufschneiden der Kappen mit der Schere, das Anstoßen des Scherenkopfes auf der Klappe kann Endotheldefekte setzen. Wir haben uns darum immer bemüht, die betreffenden Herzen unmittelbar in Formalin einzulegen, um eine schnelle Fixierung vorzunehmen, ehe Wasser oder Luftentrocknung solchen Schaden hervorrufen. Auch wenn das Klappenendothel gut erhalten ist und nur an kleinumschriebenen Stellen Veränderungen aufweist, können diese durch ungeschickte Handhabung künstlich gesetzt worden sein (Pinzette). Man muß darum besondere Kritik in der Beurteilung der Endothelbefunde fordern. Auch dann noch ist in Einzelfällen die Entscheidung sehr schwierig.

Bei Beachtung dieser Schwierigkeiten und trotz der Einschränkung durch sie können wir aber doch auf Grund unserer Erfahrungen und nun schon langjährigen Beobachtungen mit Sicherheit aussagen, daß an jeder Klappe und an jedem Klappenabschnitt Endothelveränderungen vorkommen, die dieser Kritik standhalten. Das gilt besonders für die Unterflächen (Ventrikelseite) der Segelklappen und die Innenflächen (Sinus- oder Aortenseite) der Taschenklappen. Diese Flächen werden bei der Sektion praktisch nicht berührt und kommen auch bei einem etwaigen Abspülen mit Wasser nicht in Berührung. Werden hier Veränderungen des Endothels degenerativen Charakters angetroffen, so können sie nur intravital entstanden sein. Wir haben am häufigsten außer der weiter unten zu besprechenden entzündlichen Infiltration durch Granulocyten kleinumschriebene Zelldefekte und Kerndegeneratoren beobachtet. Sie betreffen mitunter nur 1 oder 2 benachbarte Endothelien. Man erkennt dann ein Verdämmern sowohl des Protoplasmas wie ein Abplatten mit Chromatinverlust bis zum Chromatinschwund der Kerne, so daß in diesem winzigsten Oberflächenabschnitt der Herzklappe ein Endothelschwund offensichtlich ist. Oft sind die eben genannten Veränderungen die einzigen Befunde in diesem Klappenabschnitt. Fast gleich häufig sind sie kombiniert mit der zu besprechenden Verquellung und Verdickung des Subendothels. — Etwas weniger häufig, aber immer noch sehr zahlreich

fanden wir kleinumschriebene Proliferationen des Endothels mit unterschiedlicher Lagerung der gewucherten Endothelzellen. Die dann meist besonders chromatinreichen Endothelkerne liegen dachziegelartig übereinander oder stehen schräg oder senkrecht zur Klappenoberfläche und können kleine warzenartige Verdickungen oder Vorwölbungen bilden. Man erkennt solche Zellproliferationen des Endothels in den Abb. 6, 8 und 12, also besonders häufig an den warzenartigen Verdickungen der Klappen und Sehnenfäden. Es gibt auch keine flächenhafte oder warzenartige Verdickung des Subendothels ohne gleichartige Degeneration oder lokale Proliferation des Endothels. Wenn solche Endothelveränderungen an einem Schnitt nicht vorliegen, so sind sie bei Stufen- oder Serienschnitten an den folgenden Schnitten anzutreffen.

2. *Verdickung des Subendothels allein*. Wir haben früher schon hervorgehoben (I, S. 194), daß „das Subendothel hierbei ein weitgehend homogenes Aussehen, leicht gelblichen Farbton bei van-Gieson-Färbung ... zeigt“. Wir haben diese subendotheliale Verdickung sowohl in flächenhafter Ausdehnung wie in umschriebener warzenartiger oder knötchenförmiger Begrenzung vorgefunden. Die flächenhafte Verdickung des Subendothels haben wir früher abgebildet (I, S. 194/95, Abb. 7—10). Solche *flächenhafte* Verdickung des Subendothels haben wir am häufigsten im Bereich des Klappen- und Schließungsrandes der Segel- und Taschenklappen, bei den Segelklappen besonders auch an der Kammerfläche und im Bereich des Abganges der Sehnenfäden I.—III. Ordnung angetroffen. Bei letzteren sind diese subendothelialen Polster an den Sehnenfadenabgangsstellen oft wie Säulenkapitelle keilförmig in den Abgangswinkel eingebaut. Oder sie umschließen den Sehnenfadenabgang ringförmig. Oder sie bekleiden ihn in der Längsrichtung nur an einer Seite streifenförmig. Flächenhafte Subendothelialpolster finden sich auch in nur wenig geringerer Häufigkeit an der Klappenplatte der Segelklappe und hier ebenfalls an Vorhof- wie Kammerseite, sehr häufig gleichseitig. Sie führen hier im Gegensatz zu den eben beschriebenen Polstern meist nicht zu einer Reliefveränderung. Liegen sie in gewöhnlichem und „normalem“ Oberflächenniveau, so besteht regelmäßig eine Aufsplitterung oder Unterbrechung der elastischen Lamelle. Sie imponieren dann als flächige Verdickungen bis zu einem Drittel der Klappendicke und liegen oberhalb der elastischen Lamelle oder deren aufgesplitteten Fasern, enthalten selbst feine neugebildete elastische Fasern oder zeigen sogar eine zweite neugebildete elastische Lamelle an der neuen Oberfläche. Solche flächenhaften Polster des Subendothels stehen häufig in Verbindung mit gleichartigen und oft mächtigen Klappenverdickungen in der Klappentiefe, mit der sog. „zentralen Hyperplasie“ (s. unten!).

Die umschriebenen *warzenartigen* Verdickungen haben wir in Abb. 6—8 dargestellt. Sie sind sowohl an Kammerseite wie Vorhofseite der Segelklappen, an Außen- und Innenfläche der Taschenklappen und auch an den Sehnenfäden zu beobachten. Sie sind weniger häufig und meist einzeln gelegen. Im Gegensatz zu den flächenhaften Verdickungen springen sie immer stark über die Oberfläche des betreffenden Klappenabschnittes hervor. Auch hier kann die elastische Lamelle in der Tiefe bzw. an der Basis der Warze erhalten, aufgesplittert oder zerstört sein. Dagegen enthalten die warzenartigen Verdickungen nie selbst neugebildete elastische Fasern und sind nie von einer neugebildeten elastischen Lamelle überzogen. Abb. 6 stellt eine warzenartige subendotheliale Verdickung an der Klappenplatte (Unterfläche der Mitrals), Abb. 7 und 8 zwei gleichartige an zwei Sehnenfäden dar. Unterzieht man diese beiden Erscheinungsformen den verschiedenen Färbemethoden, so ergibt sich folgendes Verhalten.

Bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosinfärbung erscheinen diese *flächenhaften* Verdickungen als Verquellungen des Bindegewebes. Dieses ist maschenartig, locker,

parallelfaserig oder geflechtartig. Die Einzelfaser ist dünn, teils scharf konturiert und darstellbar, teils verschwommen gezeichnet. Die Kerne sind überwiegend gleichförmig in Form, Größe und Chromatingehalt, spindelig und dünn. Bei starken Vergrößerungen sieht man stets vereinzelte Kerndegenerationen und Chromatinverlust oder Verquellung bis zum Verdämmern. Das so veränderte Subendothel ist sowohl faser- wie kernarm und erinnert an das embryonale Bindegewebe. Bei Azanfärbung färben sich die Fasern nur schwachblau oder hellblau an, erscheinen zart und dünn, auseinander gedrängt, an anderen Stellen verquollen und ver-

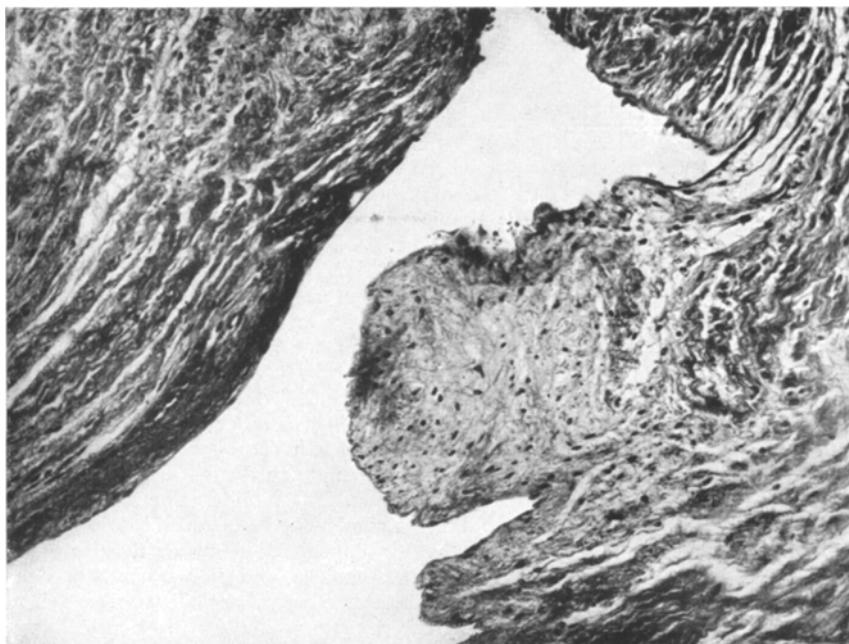


Abb. 6. Mitrals, Sekt.-Nr. 46/49, 10 Jahre, weiblich. Teilausschnitt der warzenartigen Verdickung des Subendothels: An 2 Stellen der Warzenoberfläche Wucherung der Endothelkerne, in Warzenmitte Ödem mit Zellarmut und umschriebenem Kernschwund.

breitert. Sie verdämmern allmählich und geben keine Blaufärbung mehr. Bei Versilberung lassen sich entsprechend dem Schwund der Kollagenfärbung feinste argentophile Fasern, manchmal auch Bruchstücke solcher oder krümelige Anteile erkennen, die nicht etwa mit Farbniederschlägen zu verwechseln sind. Das Auseinanderdrängen der Fasern ist ebenfalls kein Artefakt. Wir können das am besten bei der späteren Beschreibung der gleichartigen Veränderungen innerhalb der fibrösen Grundschicht beweisen. Dieses Auseinanderdrängen muß auf eine interstitielle Flüssigkeitsvermehrung zurückgeführt werden. Diese Flüssigkeitsvermehrung entzieht sich aber fast der farberischen Darstellbarkeit. Kleine Eiweißflöckchen sieht man in den Maschen angefärbt. Sie muß also eiweißarm sein und mehr einem Transsudat oder Gewebsödem entsprechen. Bei den flächenhaften Verdickungen ist das Endothel stets vorhanden und zeigt unterschiedliches Verhalten. Entweder liegen die Kerne in gleichmäßigen Abständen voneinander, oder sie zeigen Kernverdickung oder Kernausfall. In der Tiefe ist die so veränderte Subendothialschicht entweder abgegrenzt durch die wellig ver-

laufende, scharf konturierte elastische Lamelle, oder diese ist verdoppelt oder aufgefaserst und verbreitert. Zwischen aufgesplitterten elastischen Fasern liegen entweder scharf konturierte kollagene oder sogar einmal hyalin degenerierte Fasern, oder es findet sich dasselbe lockere und von Flüssigkeit durchtränkte Faserwerk wie im Subendothel selbst.

Die umschriebenen *warzenartigen* Verdickungen des Subendothels sind ebenfalls an der Oberfläche durch Endothel bekleidet. Im Gegensatz zu den flächenhaften Verdickungen zeigen sie oft geringe Kernvermehrung unmittelbar unter dem Endothel an vereinzelten Stellen (s. Abb. 6 und 8). Im Innern der warzenartigen Verdickungen finden sich Bezirke mit Kernschwund (s. Abb. 6 und 8). Die Abgrenzung in der Tiefe zeigt Unterschiede nach Maßgabe der Lokalisation der Warze. Liegt sie beispielsweise an der Vorhofseite der Segelklappe bzw. an der Außenfläche der Taschenklappe, so gilt dasselbe, was wir eben bei den flächenhaften Verdickungen des Subendothels ausführten. Findet sich jedoch die Warze an der Ventrikelfläche oder Unterfläche der Segelklappe bzw. Innenfläche der Taschenklappe oder am Sehnendaden, so geht die Gewebsverquellung oft ohne Grenze über in eine gleichartige ödematöse Auflockerung der fibrösen Grundschicht. An dieser Klappenfläche ist ja „normalerweise“ die elastische Lamelle wesentlich dünner und zarter, die subendokardiale elastisch-fibröse Schicht kaum ausgebildet. Wohl sieht man dann in dem einen Schnitt die elastische Lamelle noch als scharfe Grenze. Verfolgt man aber Stufenschnitte, dann kommen Stellen mit einem allmählichen Verdämmern der zarten elastischen Lamelle und anscheinend eine direkte Verbindung zwischen Subendothel und fibröser Grundschicht. Letztere weist dann die bisher sog. „zentrale Hyperplasie“ auf.

**3. Verdickung der tiefen Klappenschichten.** Die hier zu beobachtenden mikroskopischen Veränderungen (2—4 unserer obigen Einteilung) sind ganz gleicher Art wie bei der Verdickung des Subendothels allein. Wir hatten oben schon erwähnt, daß die Subendothelverdickung oft kombiniert ist mit einer Auffaserung der elastischen Lamelle und einer gleichartigen Verdickung der subendokardialen



Abb. 7. Mitralis, Sekt.-Nr. 46/49, 10 Jahre, weiblich. Flächenhafte Verdickung aller Klappe schichten im Bereich des Schließungsrandes, 2 warzenartige Verdickungen des Subendothels an 2 Sehnenfäden II. Ordnung.

Schicht. Eine Verdickung und Verquellung der elastisch-fibrösen Schicht allein haben wir ebensowenig beobachtet wie eine Auffaserung oder Unterbrechung der elastischen Lamelle bzw. eine Neubildung elastischer Fasern allein ohne gleichzeitige Verdickung und Verquellung des Subendothels und der elastisch-fibrösen Schicht. Dagegen scheint eine sog. „zentrale Hyperplasie“ nach FELSENREICH

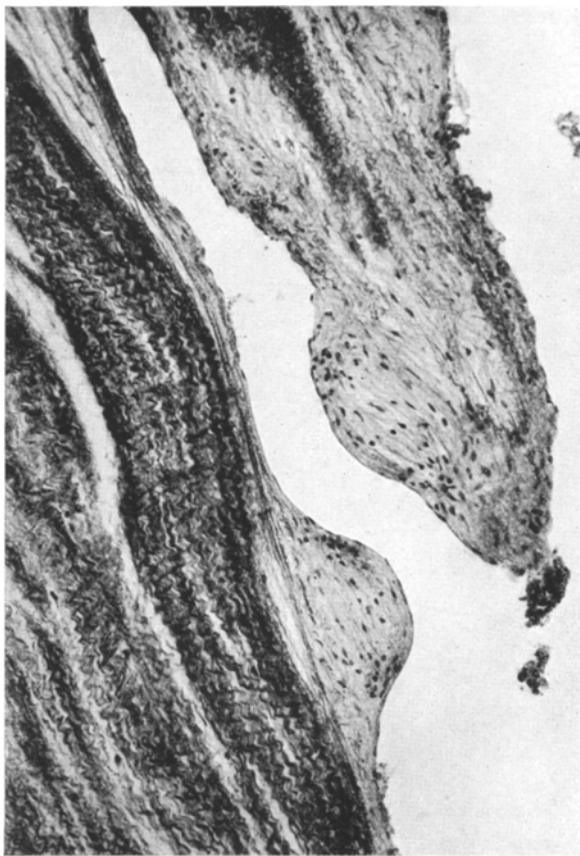


Abb. 8. Starke Vergrößerung von Abb. 7 mit Teilausschnitt der 2 warzenartigen Verdickungen des Subendothels: Ödem, umschriebene Kernvermehrung unter dem Endothel, Kernschwund in der Mitte.

und v. WIESNER ohne begleitende Veränderung in anderen Klappenschichten wenigstens beginnen zu können. Ist sie dagegen fortgeschritten, so sind stets die anliegenden und benachbarten Klappenschichten mitbetroffen.

a) *Elastische Fasern* und *elastische Lamelle*. Wir haben ihre Veränderungen schon mehrfach erwähnt und auch früher schon beschrieben (1, S. 194). Wir müssen hier unterscheiden zwischen echter Hyperplasie mit Neubildung elastischer Fasern oder einer zweiten elastischen Lamelle und falscher Hyperplasie durch Auseinanderdrängung der elastischen Fasern. Wir beobachteten ferner allmähliches Verdämmern der elastischen Fasern oder Schwund mit abrupter Unterbrechung

der elastischen Lamelle. Wir verweisen hier auf unsere frühere ausführliche Darstellung (I, S. 194—196, Abb. 7—10).

b) *Fibröse Grundsicht*. Die hier vorliegenden Veränderungen im fortgeschrittenen Stadium sind von allen früheren Untersuchern beschrieben worden. Die Beschreibungen sowohl wie besonders die Deutungen gehen jedoch stark auseinander. Wir haben die verschiedenen Bezeichnungen und Beschreibungen referiert (I, S. 196) und selbst 2 Formen der Veränderungen unterschieden: die „chondroide Degeneration“ und die sog. „zentrale Hyperplasie“ (FELSENREICH und v. WIESNER). Die erstgenannte Formveränderung haben wir in unserem neuen Untersuchungsmaterial nur an den Aortenklappen vorgefunden. Sie kommt bei Kindern und Jugendlichen an Segelklappen nicht zur Beobachtung. Um so häufiger trafen wir aber die sog. „zentrale Hyperplasie“ an. Wenn sie unser Mitarbeiter WALDOW früher nicht erwähnte, so liegt das an unserer damaligen Unkenntnis der feineren Schichtstrukturen. Wir konnten zudem im vorliegenden Material — nachdem wir den Blick für diese Art der Veränderungen gewonnen hatten — an mehreren Beispielen die Anfangsstadien beobachten und erfassen, die uns sehr bedeutungsvoll erscheinen, weil sie gleichartig sind den vorangegangenen Veränderungen im Subendothel und weil sie besser noch die Entstehungsweise erkennen lassen. — Die Veränderung der fibrösen Grundsicht im Sinne der bisher sog. „zentralen Hyperplasie“ fanden wir sowohl häufiger als auch wesentlich stärker nach Grad und Flächenausdehnung in den Segelklappen ohne faßbaren Unterschied zwischen Mitralis und Tricuspidalis. Die Aortenklappen sind weniger häufig befallen. Bei den Segelklappen sind am stärksten Klappenrand und Schließungsrand betroffen, an der Unterfläche der Segel sehr häufig die Abgangsstellen der Sehnenfäden. Bei den Aortenklappen fanden wir als Prädilektionsstelle die Klappenansatzstellen und das Gebiet des Nodus Arantii.

Als erste Veränderung sieht man eine Art Lockerung des Fasergerüstes der fibrösen Grundsicht mit Auftreten von Spaltlücken und Auseinanderdrängung der kollagenen Fasern (Abb. 9 und 10). Im Hämatoxylin-Eosinschnitt erkennt man, daß die kollagenen Fasern nicht nur auseinanderdrängt sind, sondern unscharfe Begrenzung zeigen. Sie scheinen wie zerfetzt, zerfasert, sind ganz ungleich färbar und lassen seitliche fahnenaartige, abgeblaßte Fortsätze erkennen. An solchen Stellen ist ein noch geringer Kernschwund deutlich. Bei Azanfärbung bietet sich dasselbe Bild der Zerfasierung und Abblässung solcher Fasern gegenüber unveränderten kollagenen Fasern. Schon in diesem Stadium ist eine Verschmälerung einzelner kollagener Fasern deutlich. Dieses allmähliche Verblasen schreitet fort bis zum Verschwinden der kollagenen Faserstruktur, bis zum Kollagenverlust und Übergang in ein reticuläres ödematoses Bindegewebe, das nur noch andeutungsweise den blauen Farbton der Azanfärbung annimmt. Die Bielschowskyfärbung zeigt, daß im Bereich dieser eigentümlichen ödematosen Durchtränkung und Auffaserung nun Gitterfasern sichtbar sind, die teils parallelen oder netzartigen oder wirren Verlauf zeigen. Damit ist offensichtlich, daß hier eine Demaskierung der kollagenen Fasern eingetreten ist. Die zwischen den Fasern liegende Flüssigkeit, die die Geweblücken ausfüllt, ist in den Anfangsstadien färberisch kaum darstellbar. Wir haben solchen Beginn einer ödematosen Durchtränkung mit Aufsplitterung und Schwund der kollagenen Fasern sowohl im Zentrum der säulenförmigen Abzweigungen der fibrösen Grundplatte in den Sehnenfadenabgang (Abb. 9 und 10), wie auch an der Außenschicht eines solchen Abganges beobachtet (Abb. 7 und 8). Ist die Außenschicht getroffen, so umgibt die ödematosé Auflockerung manschettenartig — im Querschnitt ringförmig — eine unveränderte Mittelsäule des betreffenden Sehnenfadenabganges. Dann ist aber stets die Subendokardial- und Subendothelialsschicht gleichermaßen ödematos durchtränkt und aufgefaserst.

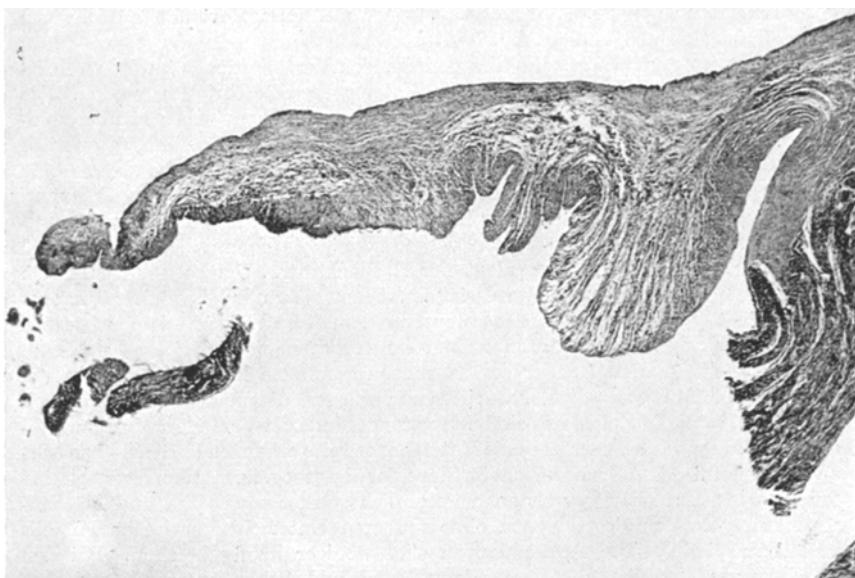


Abb. 9. Mitralis, Sekt.-Nr. 254/49, 5 Jahre, weiblich. (Tod 3 Wochen nach Impfencephalitis.) Beginnendes interstitielles Ödem der tiefen Klappenschichten im Bereich von Schließungsrand, Klappeplatte und Abgang der Sehnenfäden.

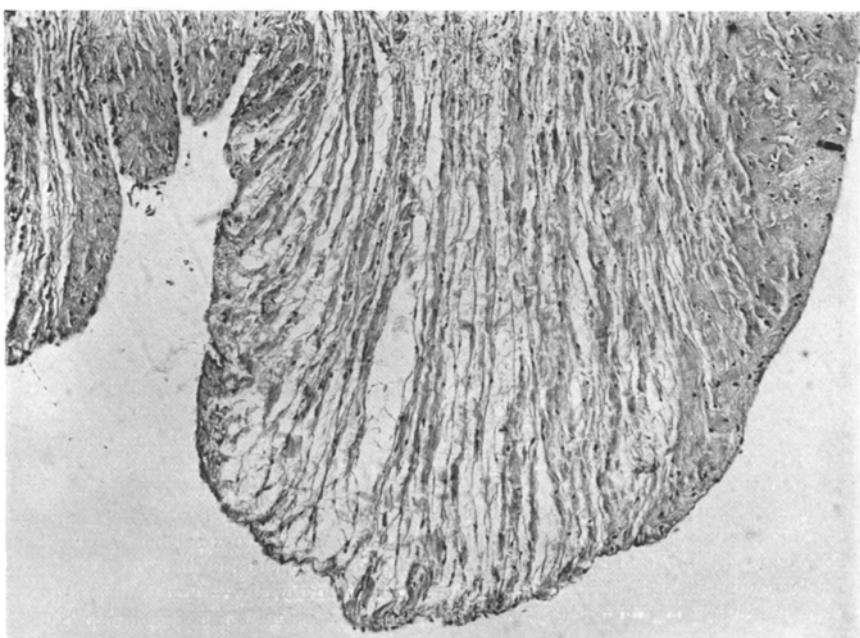


Abb. 10. Starke Vergrößerung von Abb. 9 mit Teilausschnitt des stark verdickten Sehnenfadens III. Ordnung. Starkes Ödem mit Kollagenschwund und Kernverlust.



Abb. 11. Tricuspidalis, Sekt.-Nr. 233/49, 7 Monate, weiblich (Rachitis). Beginnendes diffuses interstitielles Ödem der tiefen Klappenschichten, der Klappenplatte, der oberflächlichen und tiefen Klappenschichten des Klappenrandes mit starker Verdickung des letzteren.

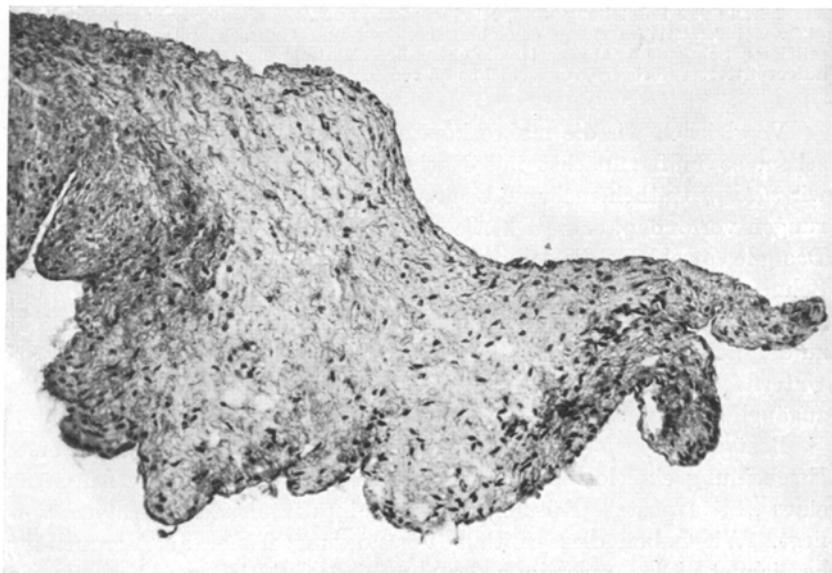


Abb. 12. Starke Vergrößerung von Abb. 11 mit Teilausschnitt des Klappenrandes: Umschriebene Kernvermehrung, eiweißarmes Ödem, Kernschwund in der Mitte und beginnende Nekrose der Silberfibrillen.

Dieses interstitielle Ödem mit Kollagenschwund geht stets einher mit einer zunehmenden Verdickung der fibrösen Grundsicht und einer makroskopisch erkennbaren Verquellung des betreffenden Klappenabschnittes. Abb. 9—13 zeigen, wie hochgradig eine solche Dickenzunahme sowohl in Abschnitt: Klappenplatte, Klappenrand, Schließungsrand, wie auch an Sehnenfädenabgängen sein kann. Die Klappendicke beträgt hier (Abb. 13) das 8fache einer „normalen“ Mitrals! Wie häufig solche beginnende oder fortgeschrittene Entkollagenisierung als „zentrale Hyperplasie“ vorkommt, geht schon daraus hervor, daß jede der abgebildeten Mikrophotographien dieser Arbeit diese Veränderung aufweist.

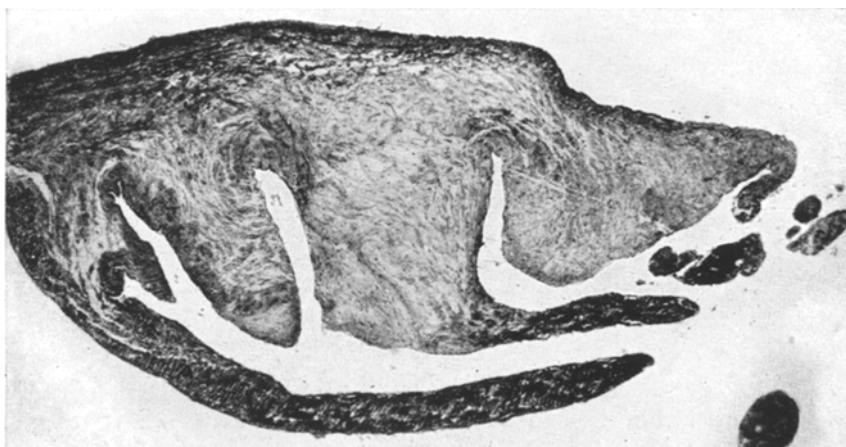


Abb. 13. Tricuspidalis, Sekt.-Nr. 69/49, 4 Jahre, männlich (s. Text). Hochgradige Verdickung von Schließungsrand, Klappenplatte und Abgang aller Sehnenfäden durch diffuses interstitielles Ödem der oberflächlichen und tiefen Klappenschichten. Am mittleren Sehnenfadenabgang ist die ehemalige elastische Lamelle = Grenze zwischen aufgesplitteter fibröser Grundsicht und verdicktem Subendothel deutlich erkennbar.

Vergleichen wir die makroskopischen Befunde mit den mikroskopischen, so muß zunächst mit Nachdruck hervorgehoben werden, daß wir *stets* wesentlich mehr und schwerwiegender histologische Veränderungen vorfinden, als mit bloßem Auge erkannt oder vermutet wurde. Das gilt sowohl für die mikroskopischen Veränderungen (1—3), für die Sehnenfadenveränderungen wie ganz besonders für die Unterfläche der Segelklappen und Innenfläche der Taschenklappen. Es gehört ja nicht zu den Selbstverständlichkeiten der laufenden Sektionstechnik, sich die Unterfläche der Segelklappen und Innenfläche der Taschenklappen zugänglich zu machen.

Bezüglich der *formalen Genese* ist kein Zweifel, daß hier als erste Erscheinung eine lokale Störung der Gewebsflüssigkeit mit Auftreten eines „Intravasats“ (RÖSSLÉ) in Form eines interstitiellen Ödems vorliegt. Wir haben diese initiale Veränderung früher als Verquellung bezeichnet. Die Anwendung der verschiedenen Bindegewebefärbungen einerseits gestattet jedoch heute, den Vorgang besser zu differenzieren.

Ganz besonders aber sind andererseits die Untersuchungen von RICKER und seiner Schule, die Arbeiten von RÖSSLE und seiner Schule über die „seröse Entzündung“ sowie die Befunde von SCHÜRMANN auch uns grundlegend gewesen für die Erkennung solcher pathologischer Gewebsflüssigkeiten. Schon der makroskopische Befund der Verquellung und der gläserigen Beschaffenheit so veränderter Klappen oder Klappenabschnitte—deren Einzelheiten sowohl bei Lupenbetrachtung wie im photographischen Bild mit ihren Reliefunterschieden erst richtig hervortreten—läßt eine Änderung des Flüssigkeitsgehaltes vermuten. Die beschriebenen und abgebildeten mikroskopischen Befunde zeigen, daß der Prozeß in verschiedenen Schichten der Klappen einzeln oder gleichzeitig beginnen kann, seinem Wesen nach aber gleichartig ist, obwohl die Struktur der betreffenden Schichten so verschieden ist. Das zeigt besonders der Vergleich von Subendothel und fibröser Grundschicht. Dieses lokale Ödem als Änderung der Gewebsflüssigkeit drängt auf Grund unserer Befunde die ortsständigen Bindegewebefibrillen nicht nur auseinander, sondern bewirkt an den elastischen Fasern teils Neubildung, teils Schwund — bei den kollagenen Fasern Schwund des Kollagens und Sichtbarwerden bzw. Auftreten von argentophilen Fasern. Damit verbunden ist oft lokale Kerndegeneration bis zum Kernschwund. Für diese Rekonstruktion der formalen Genese erscheint uns wichtig, daß in diesem Anfangsstadium keine Vermehrung von Bindegewebskernen und -fasern vorliegt. Das wird auch schon auf den Abbildungen deutlich. Abb. 6

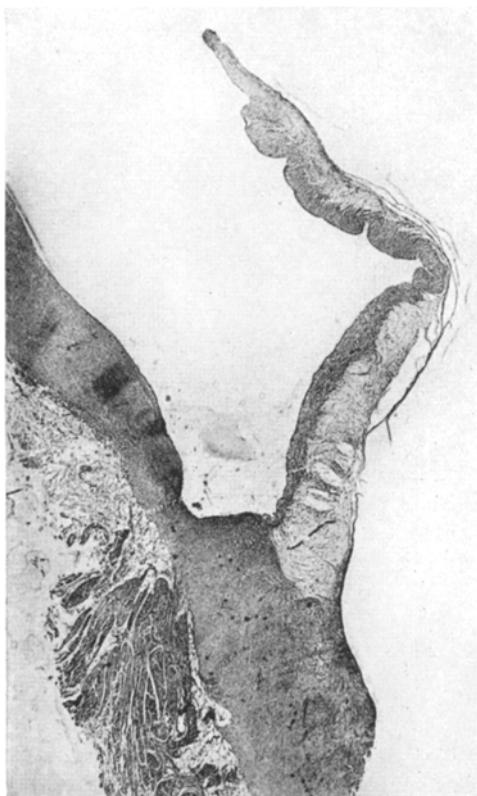


Abb. 14. Aortenklappe (Sagittalschnitt), Sekt.-Nr. 415/49, 13 Jahre, männlich (Unfall, plötzlicher Tod). Verdickung von Schließungsrand und Klappenplatte bis zur Tiefe der Klappentasche durch mächtiges interstitielles Ödem von Subendothel und fibröser Grundsicht.

und 8 zeigen umschriebene warzenartige Verquellung und Verdickung des Subendothels, Abb. 9, 10 und 13 flächenhaft ausgedehnte Verquellung der ehemals fibrösen Grundschicht am Abgang eines Sehnenfadens. In beiden Fällen sind Kern- und Fasergehalt der betreffenden

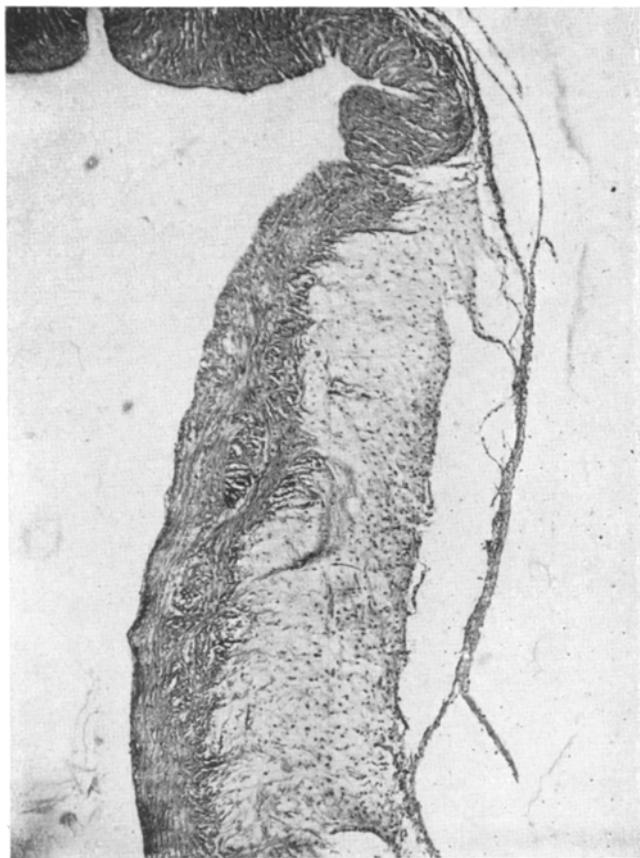


Abb. 15. Vergrößerung von Abb. 14 mit Teilausschnitt der Klappenplatte. Eiweißarmes Ödem mit ganz wechselndem Kern- und Fasergehalt. Oberflächenendothel durch technischen Fehler abgehoben.

Abschnitte auffallend gering. Erst wenn die Verdickungen größere Ausmaße annehmen, liegt Zellvermehrung mit Gewebsneubildung vor. Wenn diese Flüssigkeitsdurchtränkung im Bereich des Subendothels entstanden ist und sich hier entwickelt, muß trotz der angeführten Kern- und Faserarmut dieser flächenhaften oder warzenförmigen Subendothelialpolster eine Faserneubildung angenommen werden. Denn wir hatten ja oben erwähnt, daß „normalerweise“ das Klappenendothel der elastischen Lamelle unmittelbar aufliegt. Als Ur-

sprung der Zellen- und Faserneubildung kämen der Endothelüberzug der Oberfläche oder die Silberfasern der tieferen Klappenschichten in Frage. Auffallend ist hierbei jedoch der Mangel an Fibroblasten oder ihre geringe Zahl. Ebensowichtig ist, daß „Entzündungszellen“, also Granulozyten und Lymphocyten nur selten, vereinzelt oder in umschriebenen Bezirken innerhalb und unter dem Endothel z. B. der umschriebenen warzenartigen Verdickungen anzutreffen sind. Solche Exsudatzwanderzellen spielen demnach bei diesem Vorgang weder im morphologisch erfaßbaren Beginn noch bei fortschreitender Verdickung eine nennenswerte Rolle. Wir haben sie aber nie ganz vermißt und öfter — aber immer nur einzeln — im oder unter dem Endothel von Klappenabschnitten angetroffen, besonders auch im Klappenwinkel der Aorta oder in der Aortenintima innerhalb der Taschenklappe, ohne daß hier die beschriebenen Klappenveränderungen vorlagen. Wir haben oben hervorgehoben (S. 652), daß — mit der angeführten Einschränkung und notwendigen Kritik — Endothelveränderungen an jeder Herzklappe, an mehreren Abschnitten einer Klappe und stets auch am Endothel der flächenhaften oder warzenförmigen Verdickungen nachweisbar sind. Dabei wurden kleinumschriebene Degenerationen bis zum Kern- und Zellschwund häufiger angetroffen als Endothelzellvermehrung.

Wir betonten schon oben, daß Erkennen, Verstehen und Deuten dieser Befunde der Klappenverquellung erst möglich wurden auf Grund der von RÖSSLÉ und seinen Schülern an immer zahlreicheren Untersuchungen und Beispielen herausgearbeiteten „serösen Entzündung“. Diese zwingen uns, auch die an den Herzklappen sich abspielenden beschriebenen Veränderungen in den Formenkreis der serösen Entzündung zu stellen. Bei aller Reserve, die gegenüber einer unberechtigten Ausweitung des Begriffes der serösen Entzündung geboten ist, müssen wir die bisher als „Endokardreaktion“ bezeichneten Klappenveränderungen als eine „seröse Endokarditis“ werten.

Die histologischen Charakteristika einer serösen Endokarditis sind im morphogenetischen Ablauf folgende: Wahrscheinlich vorangehende Endothelschädigung mit oder ohne kleinumschriebene leukozytäre Infiltration. — Umschriebene warzenartige oder flächenhafte Gewebsverquellung oberflächlicher oder tiefer Klappenschichten in Gestalt eines eiweißarmen Ödems ohne Mitbeteiligung von Exsudatzellen, — Entkollagenisierung und Entelastinisierung und damit Sichtbarwerden der argentophilen Fasern einerseits — Neubildung von argentophilen und elastischen Fasern andererseits. Besonderes Interesse verdienen die an den kollagenen Fasern beobachteten Vorgänge. Sie führen uns zu Fragen der allgemeinen Pathologie und müssen darum hier wie später herausgestellt werden.

RICKER und seine Schüler haben in vielfachen Untersuchungen und Tierversuchen, F. LANGE besonders in der Arterienwand prästatische und peristatische Zustände und ihre Folgeerscheinungen am elastischen und kollagenen Bindegewebe beobachtet. G. RICKER hat schon 1901 „die Verflüssigung der Bindegewebefasern“ beschrieben und hervorgehoben, „das Kollagen als einen unter Umständen löslichen Körper zu betrachten“ (S. 75). RÖSSLE hat dem „Insudat“ einer „serösen Entzündung“ „desmolytische Eigenschaften“, die Lösung von „Verkittungen oder Verleimungen von Gewebebestandteilen“ (9, S. 3), „am Fasergewebe Verquellungen“ (9, S. 4) erzeugend zugesprochen und darauf hingewiesen, daß z. B. bei der Gefäßwand ein „Intravasat ... auch Elastolysen ... verursacht“ (9, S. 17). Gewebsödem und Desmolyse (im histologischen Sinne) sind die hervorstechendsten Eigentümlichkeiten der beschriebenen Klappenveränderungen. Können wir sie auf Grund der formalen Genese als Ausdruck einer Entzündung ansprechen? Wenn wir RICKER folgen, so hat er sich bei seiner ersten Beschreibung eng an die Beobachtung gehalten: „Bei der im Vorhergehenden erörterten Form der Degeneration geht das Bindegewebe aus dem normalen, einigermaßen festen, starren Zustand in eine flüssige Modifikation über“ (1, S. 74). Er spricht von einer Degeneration der Bindegewebefasern, da er „mit Flüssigkeit gefüllte Vacuolen im Faserinneren“ (1, S. 61) vorfand und als deren Ursache „mangelhafte oder aufgehobene Durchströmung mit Blut . . .“ (1, S. 63) feststellen konnte. F. LANGE schreibt zum gleichen Problem am Beispiel des Hygroms: „Unzweifelhaft entsteht diese besondere Form der Nekrose des Kollagens auf Grund einer mit der Zunahme der Dichtigkeit des Kollagens zunehmenden Aufhebung der Blut- und Saftströmung; man darf sich einen autolytischen Vorgang etwa fermentativen Charakters vorstellen“ (S. 561).

Im Gegensatz zu RICKER haben *wir keine* Vacuolenbildung in kollagenen Fasern beobachten können, sondern nur die Zeichen der Auflösung und Atrophie nach Art der Entleimung bis zum völligen Schwund. Auch Verfettungen ließen sich nicht nachweisen. Als erste Gewebsänderung finden wir eine Auseinanderdrängung der Bindegewebefasern durch eine färberisch schlecht darstellbare und demnach eiweißarme Flüssigkeit. Erst nach Auftreten dieses initialen Ödems sind desmolytische Veränderungen zu erkennen, die das Schwinden des Kollagens und Elastins anzeigen. Dieser Schwund wäre theoretisch möglicherweise allein als Druckatrophie deutbar. Aber damit werden wir dem sicher nur chemisch erklärbaren Vorgang der Entleimung nicht gerecht.

Es ist also hier die Frage zu beantworten, welche chemischen oder physiko-chemischen Umstände den An- und Abbau der kollagenen Fasern beeinflussen. Wir werden hierauf weiter unten einzugehen haben bei Besprechung der kausalen Genese. Zunächst müssen wir an dem primären Auftreten eines interstitiellen Ödems und einem darauf beruhenden Reizzustand festhalten und uns zur Annahme einer „serösen Entzündung“ in der Begründung und Bestimmung RÖSSLERS bekennen.

Gleichartige Beobachtungen über seröse Durchtränkung oder seröse Entzündung an Gefäßwänden machten BRAUN, KROMPECHER, RICKER und seine Schule, besonders F. LANGE, SCHÜRMANN und MACMAHON, BREDT, HOLLE und W. W. MEYER.

Diese formalgenetischen Erklärungen gewinnen erst ihre Bedeutung durch die auffallende Häufigkeit der beschriebenen Klappenveränderungen und den Zwang der Pathologen, sich über ihre wahrscheinliche kausale Genese zu entscheiden. Steht doch die Anerkennung zur Frage, daß schon von früher Kindheit an jede Mitralis und Tricuspidalis und die Mehrzahl der Aortenklappen Zeichen einer an mehreren Stellen der betreffenden Klappe erkennbaren Entzündung aufweist. An statistisch verwertbaren Angaben liegen vor (s. Tabelle 1).

Diese tabellarische Zusammenstellung ist leider sehr ungenügend infolge der Unterschiedlichkeit des Untersuchungs- und Klappenmaterials. Sie soll nur einen Überblick über die Häufigkeit der makroskopisch und mikroskopisch erkennbaren Veränderungen bieten. Trotz dieser statistischen Mängel und dadurch gegebenen Einschränkung macht die Tabelle aber offensichtlich, daß die Angaben von FELSENREICH und v. WIESNER zu Recht bestehen und durch unsere und unserer Mitarbeiter Untersuchungen bestätigt werden, daß praktisch alle Segelklappen schon von den ersten Lebensjahren an und die Aortenklappen in 76 % Zeichen einer geringfügigen Entzündung aufweisen. Auf Grund unserer sehr umfangreichen früheren und noch laufenden Untersuchungen besteht kein Zweifel an diesen Zahlen und an der notwendigen Anerkennung, daß die weit überwiegende Mehrzahl aller klinisch oder anatomisch beobachteten Endokarditisfälle Rezidive solcher in der Jugend durchgemachter Klappenentzündungen darstellen. Den Beweis hierfür erbringt allein eine umfassende mikroskopische Untersuchung zahlreicher Klappenabschnitte von Herzen aller Altersklassen.

Wir haben nun noch zu fragen, was denn aus diesen makroskopischen Verquellungen mit mikroskopischer seröser Durchtränkung und Entkollagenisierung wird. Hier sind unsere früheren Befunde einzusetzen und anzuschließen, die wir gemeinsam mit KRÜCKEBERG veröffentlichten und die „die diagnostischen Schwierigkeiten bei chronischen Veränderungen der Mitralklappe“ betrafen. Makroskopisch ist die Art der Veränderungen dieselbe, wie wir eingangs (S. 646) schon erwähnten. Die Einzelveränderung ist aber vergröbert. An Stelle von Verquellungen erkennt man Schwielen oder Narben von derber Beschaffenheit und grauweißlicher Farbe. Und wenn man ernsthaft kritisch Klappen- und Schließungsrand betrachtet und vielleicht noch die Lupe zu Hilfe nimmt, dann ist man immer wieder überrascht, wie oft und an wieviel Abschnitten einer einzelnen Herzklappe sich verdächtige Verdickungen und Verwachsungen finden. Dies gilt am eindrucksvollsten für die Mitrals und Tricuspidalis und ihre Sehnenfäden.

Beschränken wir uns zunächst auf die Verdickungen und Ausbuchungen an Klappen- und Schließungsrand, so haben wir früher ganz gleichartige mikroskopische Befunde herausgestellt wie heute. Wir

Tabelle 1.  
Entzündliche Veränderungen

Untersucher	Zahl der Fälle		Normal
BALDASSARI (1909)	17	8 Fälle: Abschnitte außerhalb von endokarditischen Auflagerungen	—
mikroskopisch	9	Fälle: ohne Endokarditis bei Infektionskrankheiten	—
FELSENREICH und	Aorta . . . . .	77 Fälle = 84,6%	14 = 15,3%
v. WIESNER (1916)	Pulmonalis . . . . .	52 Fälle = 57,1%	39 = 62,6%
Mitralis . . . . .	91 Fälle = 100,0%	0 = 0,0%	—
Tricuspidalis . . . . .	82 Fälle = 90,1%	9 = 9,9%	—
nur Mitralis . . . . .	80 Fälle	10	—
BÖHMIG und KRÜCKEBERG (1934)	112	mikro- und makroskopisch	—
WALDDOW (1935)	35	nur Mitralis und Tricuspidalis 16 Kinder von 3—11 Monaten 9 Kinder von 1,5—5 Jahren 9 Kinder von 6—14 Jahren	—
mikroskopisch	600	Endokardreaktion an Mitrals und Tricuspidals. . . . . abgelaufene ger. Endokarditis der Mitrals . . . . . Endokardreaktion an Aortenklappen . . . . . abgelaufene ger. Endokarditis der Aortenklappen	540 Fälle = 90,0% } = 96,5% 39 Fälle = 6,5% } 284 Fälle = 47,3% } = 76,8% 177 Fälle = 29,5% } = 23,2%
BÖHMIG (1948)	Sektionsfälle makroskopisch	21 = 3,5%	21 = 3,5%

haben sie aber teilweise falsch gedeutet, soweit es sich um Verquellungen handelte. Wir haben ferner Sklerosen und Hyalinisation beschrieben innerhalb der einzelnen Klappenschichten. Sie müssen auf Grund unserer neuen Befunde als Folgezustände der serösen Endokarditis und damit als Narben gelten. Es ist das Verdienst von RÖSSLÉ, auf die „Organsklerosen“ als Folge der serösen Entzündung hingewiesen zu haben.

KROMPECHER beschreibt an der Gefäßwand eine „nichtentzündliche Quellung“ des Bindegewebes vor dem Auftreten einer Faservermehrung oder gar hyalinen Degeneration, spricht als erster von einer „Ödemsklerose“ und unterscheidet zwischen „Ödemsklerose“ und „Entzündungsklerose“ (S. 645).

RÖSSLÉ hat solche umschriebenen oder diffusen Sklerosen in Leber, Herzmuskel und den Organen mit innerer Sekretion beschrieben (1—6). Er hat bei den parenchymreichen Organen die Entstehung einer solchen Sklerose des Mesenchyms als Folge „primärer, langsamer (toxischer) Atrophie der Parenchymzellen“ (2, S. 163) erwogen. Wichtig ist ferner, daß RÖSSLÉ bei solchen beginnenden Sklerosen auch Neubildung von elastischen Fasern z. B. im Herzmuskel in sonst elasticafreien Capillarwänden beobachtete (s. auch 4, S. 16).

Auch E. FABIAN und F. LANGE beschäftigten sich mit dem Problem des Auftretens und der Neubildung von Elastinfasern.

BREDT und HOLLE haben bei Pulmonal- und Aortensklerose über die Stadien der Ödembildung, staubförmigen Verfettung und Änderung der Gewebschromotropie eine „Sklerose des subendothelialen Gewebes“ und eine „hyaline Entartung“, eine Faserneubildung sowohl innerhalb und während des Ödems wie im eigentlichen Sklerosestadium beschrieben.

Nicht nur als logische Folgerung bei der Annahme einer primär serösen Entzündung in der Herzklappe, sondern auf Grund unserer darauf gerichteten histologischen Kontrolle müssen wir die gleiche Entstehungsweise für die Sklerose der Herzklappen annehmen. Auch hier ist einmal das Auftreten von Fibroblasten zu gering, um die Vermehrung von argentophilen und später kollagenen wie auch elastischen Fasern verständlich zu machen. Wir haben das besonders bei den Verdickungen des Subendothels hervorgehoben. Wir haben zum anderen die vielfache Neubildung elastischer Fasern sowohl in der früheren Veröffentlichung wie bei der vorliegenden Untersuchung beschrieben und abgebildet. Wir finden so im Vergleich mit den Befunden der genannten Autoren nur Übereinstimmung bezüglich der Organsklerose RÖSSLÉS und der Klappensklerose im Herzen. Auch die Sklerose der Herzklappe geht also einher mit Faserneubildung, wobei wir offenlassen müssen, ob eine neue Kollagenisierung von argentophilen Fasern oder eine Fibrillenneubildung der Grundsubstanz oder beide Vorgänge statthaben. Dieser Neubildung folgt schließlich eine Hyalinisation, die im wechselvollen Wandel des Klappenbindegewebes den stabilsten und wohl irreversiblen Aggregatzustand darstellt. Das schließt nicht aus, daß zur selben Zeit an einem anderen Abschnitt derselben Klappe umschrieben oder flächenhaft eine neue „seröse Endokarditis“ sich entwickelt.

F. LANGE stellt bei Besprechung der Verfettung der Gefäßwand als primären Vorgang den peristatischen Zustand heraus und schreibt: „In vielen der herangezogenen Beispiele, und in anderen hier unerwähnt gelassenen, haben die genannten Autoren den Nachweis des Ödems erbracht, das als nachweisbare Flüssigkeitsansammlung im Gewebe eine häufige Bedingung der Fetsynthese, indessen keine unerlässliche ist, da die aus dem verlangsamten Blute austretende, verlangsamt sich durch das Gewebe bewegende Flüssigkeit nicht immer so reichlich ist, daß sie sich im Gewebe sichtbar anhäuft“ (S. 565).

SCHÜRMANN und MACMAHON und — auf ihnen fußend — später BREDT und HOLLE haben bei ihren für die formale Genese der Arteriosklerose so wichtigen Untersuchungen die Beziehung zur Lipoidose der Gefäßwand besonders herausgestellt und eindringliche Beweise erbracht, daß der staubförmigen Verfettung von Gefäßwandabschnitten eine „ödematöse Verbreiterung der Grundsubstanz“ vorangeht (HOLLE). HOLLE nimmt ferner „als Grundlage der staubförmigen Verfettung eine primäre, toxisch bedingte Schädigung kolloidaler Eiweißkörper in der Gefäßwand an, in deren Folge die Lipoide nicht mehr in Lösung gehalten werden, sondern ausfallen“ (S. 221).

J. HEINE hat 1923 „aneurysmatische Veränderungen an den Atrioventrikularklappen“ bei 6 Herzen alter Individuen zwischen 62 und 80 Jahren und am Herzen eines 18monatigen Kindes mit angeborenom Herzfehler beschrieben. Er fand entzündliche Veränderungen mit Auffaserung und Verdoppelung der elastischen Fasern. Den Altersveränderungen und der „gallertigen Entartung der fibrösen Mittelschicht“ mißt er geringere Bedeutung bei als dem Druck des Blutstromes.

Die Ergebnisse von SCHÜRMANN und MACMAHON, BREDT und von HOLLE legen nahe, die in sklerotischen Herzkappen öfter makroskopisch oder mikroskopisch zu beobachtenden „Lipoidflecke“ auf die gleiche Genese wie in der Gefäßwand zurückzuführen. Bei der ungewöhnlichen Häufigkeit der umschriebenen Sklerosen der von uns beschriebenen Endokardreaktionen liegt die Annahme sehr nahe, daß Lipoidose der Segel- und Taschenklappen nichts mit der Atherosklerose alter Auf-fassung zu tun hat, sondern Teilfolge der serösen Endokarditis ist. — Die von HEINE neu beschriebene Schirmklappenbildung erscheint uns beim makroskopischen Vergleich mit unseren „Endokardreaktionen“ als gleichartige und nur hochgradig vergrößerte Veränderung. Wir haben 10 solcher Schirmklappen mikroskopisch untersucht und dieselben Veränderungen vorgefunden wie ödematöse Durchtränkung, Entkollagenisierung, Elasticaschwund und Elasticaverdoppelung bis zur hyalinen Sklerose.

Wir haben oben (S. 647) bei der Zusammenstellung der makroskopischen Befunde der „Endokardreaktion“ unter a 5 und b 5 als letzte Folge die Verdickung und Verwachsung der Sehnenfäden an den Segelklappen sowie die eben erkennbare geringfügige Verwachsung der Taschenklappen angeführt und diese auch abgebildet (Abb. 1 und 2). Die Häufigkeit solcher kleiner Verwachsungen der Aortenklappen an ihrem Abgang haben wir in die Übersichtstabelle aufgenommen (S. 666). Der Vollständigkeit halber müssen wir diese Narben als Folgeerscheinung der serösen Entzündung hier nochmals

hervorheben, stellen sie doch unseres Erachtens ein Glied in der Beweiskette dar, daß die beschriebene seröse Durchtränkung mit Kollagen- und Elasticaschwund nicht nur als passive Saftstromänderung, sondern als „Entzündung“ zu werten ist. Wir müssen hier aber auf ihre Beschreibung verzichten und auf eine spätere Veröffentlichung mit ausführlicher Befundwiedergabe verweisen.

Die formalgenetischen Betrachtungen und die Übersicht über die Häufigkeit der Veränderungen leiten über zur *kausalen Genese* der Klappenveränderungen und dieser serösen Endokarditis. Wir müssen hierbei zunächst auf den mikroskopischen Bau der Herzklappen zurückkommen, da dieser uns von ausschlaggebender Bedeutung zu sein scheint für alle die Klappen treffenden Schädlichkeiten. Daß die Herzklappen nur im embryonalen Zeitabschnitt und unterschiedlich in den ersten postnatalen Lebensmonaten Gefäße führen, ist allgemein anerkannt und immer neu zu erweisen. Über Lymphgefäß der Herzklappen ist nichts bekannt und mikroskopisch auch nichts erkennbar. Etwa vom 6. Lebensmonat an ist das Klappengewebe demnach angewiesen, sich durch Diffusion aus dem vorbeiströmenden Herzblut zu ernähren und zu erhalten. Es teilt diesen Zustand mit den inneren Gefäßwandabschnitten aller Arterien, mit anderen kollagenen Geweben wie den großen Sehnen und den Menisci, mit dem Knorpelgewebe. Welche Kräfte die ernährende Saftströmung bewirken, wie das Zusammenspiel physiko-chemischer und auch mechanischer Wirkungen zu denken ist, bleibt uns noch verschlossen. Wir können aber annehmen, daß einmal der Stoffwechselumsatz solchen kollagenen Gewebes an sich sehr gering und zum anderen der Ernährungsanspruch durch Diffusion klein ist. Durch unsere Untersuchung der Klappen von Neugeborenen und Kleinkindern haben wir gesehen, daß in den ersten Lebensmonaten nach der Geburt das Klappengewebe noch dem embryonalen Bindegewebe gleicht und reticuläre Struktur aufweist mit einer erst um dieses Lebensalter beginnenden Kollagenisierung. Diese Zustandsänderung des Mesenchyms nach der Geburt ist zunächst nicht anders als stoffwechselbedingt zu verstehen. Damit steht die allmähliche Umwandlung der argentophilen Fasern zu kollagenen Fasern als gleicher Vorgang wie die Bildung allen Kollagens in der Entwicklungsserie des Mesenchyms. HUECK hat hier von flüssigen, halbfesten und festen „Phasen“ in der „Entwicklung und Ausgestaltung der zwischenzelligen Substanz“ gesprochen. Er nimmt dabei an, daß „der feste Anteil (die Fasern usw.) gewissermaßen eine Dauerform darstellt“ (2, S. 23). Er bringt bei dieser Besprechung der zwischenzelligen Substanz Modellabbildungen, die das verdeutlichen sollen. In sinn gemäßer Übertragung gelten dieselben Vorstellungen für die elastischen Elemente der Herzklappe. Es erscheint uns nun aber bedeutsam, daß

die Entstehung des Kollagens zeitlich zusammenfällt mit dem Schwund der Gefäße. Wir erinnern uns dabei der Ausführungen von RICKER (II, S. 359): „Daß ein gelöster Eiweißkörper die Strombahn verläßt, um in ähnlicher Weise durch den Stoffwechsel modifiziert und unlöslich zu werden, wie das in Form des Kollagens und Hyalins geschieht. Es fehlt somit nicht an Anhaltspunkten dafür, daß die gemeinsame erste Bedingung für die Ablagerung der genannten Stoffe die jeweils nach Grad und Dauer verlangsamte Bewegung der aus der Blutbahn ausgetretenen Flüssigkeit im Gewebe ist, wie sie Verlangsamung der Blutströmung und damit eine Rolle des Nervensystems der Strombahn voraussetzt“. Diese Differenzierung reticulärer Fasern, das Auftreten der sog. Stützsubstanzen Kollagen und Elastin ist vom Angebot von Aminosäuren abhängig und muß auf eine Noxe oder auf eine Änderung der Eiweißkörper im Gewebe zurückgeführt werden. Wir haben erwogen, ob vielleicht schon im Kleinkindalter Störungen der Bildung von Kollagen und Elastin vorliegen können. Die Folge könnte dann eine mangelhafte oder abschnittsweise ausbleibende Kollagenisierung und Ausdifferenzierung elastischer Fasern sein. Diese Erwähnung ist darum gegeben, weil Kollagenisierung und Elastinisierung anscheinend labile oder nur begrenzt stabile Aggregatzustände des Mesenchyms sind. Sie könnten durch Änderung der Gewebssäfte, durch Auftreten eines „Intravasats“ wieder eine Kohäsionsänderung der Moleküle erfahren und in Lösung gehen. Da wir — wie oben ausgeführt — keine Hinweise fanden, daß das beobachtete „Insudat“ (RÖSSLÉ) der betroffenen Herzklappenabschnitte etwa ein Produkt der lokalen Entkollagenisierung ist, muß die chemische bzw. molekulare Zusammensetzung des „Intravasats“ für Kollagen- und Elastinschwund verantwortlich gemacht werden. Die oben erwähnte Möglichkeit einer mangelhaften Kollagenbildung muß noch weiter untersucht werden. Unsere bisherigen Befunde bieten zunächst keinen Anhalt dafür.

Die Beziehungen zwischen argentophilen und kollagenen Fasern haben DOLJANSKI und ROULET in Modellversuchen am Explantat zu klären gesucht.

Wir wissen, daß Verleimungsvorgänge zwar bei der Verdauung aufgeklärt, aber als Vorgänge im lebenden Gewebe dem Verständnis noch wenig nahegebracht sind. Das gilt auch für diese Art der Verleimung in den Herzklappen. Sie tritt hier an der Oberfläche und in tiefen Klappenschichten auf. Sie kann sowohl flächenhafte wie ganz umschriebene, zu Warzenbildung führende Ausdehnung und Begrenzung zeigen. Besonders das mit kleiner Warzenbildung einhergehende „Intravasat“ wie seine Lokalisation bereiten dem Verständnis große Schwierigkeiten. Wir sind geneigt, hier die ursächliche Wirkung oder wenigstens Unterstützung durch mechanische Faktoren: Spannungsdruck beim

Klappenschluß, Zug der sich anspannenden Sehnenfäden der Segelklappen anzunehmen. Solche mechanische Druckwirkungen werden sich auf Diffusionsvorgänge stärker auswirken beim Fehlen einer Blutgefäßversorgung wie in den Herzklappen.

Eine weitere Schwierigkeit für das Verständnis ergibt sich aus der notwendigen Annahme, daß die beschriebene „seröse Endokarditis“ anscheinend lange Zeit bestehen und auf bestimmte Klappenabschnitte beschränkt bleibt. Auch RICKER ist dies aufgefallen. Er hat dieselbe Beobachtung gemacht an Dermoidezysten, Fibromen und Fibromyomen des Uterus, ferner an Hygromen. Er schreibt hierüber: „Die Flüssigkeit . . . bleibt in der Mehrzahl der Fälle lange am Ort ihrer Entstehung liegen. Da wir sie mit gutem Recht als an sich resorbierbar ansehen dürfen, so muß dieser Umstand im umgebenden Gewebe begründet sein und findet seine Erklärung ohne weiteres in den Fällen, wo das gefäßlose, auf dem Weg zur Verflüssigung begriffene Bindegewebe sie völlig einschließt. . . . In allen Fällen sind es Orte einer mangelhaften Zirkulation, die einerseits die Degeneration entstehen läßt, andererseits ihr Produkt nicht fortzuschaffen vermag“ (I, S. 74).

Es sind also schon genügend Beispiele und Befunde anderer Beobachter (RÖSSLER, SCHÜRMANN und MACMAHON, BREDT, HOLLE) vorhanden, die solches Bestehenbleiben des „Insudates“ beschrieben haben. Wenn wir oben die auslösende Ursache der Entkollagenisierung im Auftreten eines „Insudates“ erkannten, so müssen wir erwägen, ob die Persistenz dieses geänderten Aggregatzustandes des Klappenmesenchyms von der Persistenz der chemischen Zusammensetzung von Blut und Gewebsflüssigkeit abhängt, oder ob das Klapptengewebe durch die einmal eingeleitete Änderung des Gewebsstoffwechsels einen irreversiblen Dauerschaden erlitten hat. Das letztere scheint uns wahrscheinlich, wird aber noch zu beweisen sein. Wir haben jedenfalls in dem großen Schnittmaterial nie eine Rückbildung der Klappenverdickungen beobachten können. Übergangsbilder legen hierbei nahe, daß einer Hyalinisation eine Entkollagenisierung vorangeht. Ob das die Regel ist und etwa eine zwangsmäßige Folge, müssen weitere Untersuchungen klären.

In allen neueren Arbeiten über „seröse Entzündung“ (RÖSSLER) einerseits, über Gefäßwandveränderungen andererseits — so besonders in den Veröffentlichungen von BREDT, HOLLE, W. W. MEYER, BRASS — wird auf die Untersuchungen von SCHÜRMANN und MACMAHON Bezug genommen und die Befunddeutung auf die von SCHÜRMANN entwickelte Vorstellung einer Störung der Blutgewebsschranke aufgebaut. Diese wird vom Endothel dargestellt und verkörpert.

SCHÜRMANN und MACMAHON haben bei Untersuchung der malignen Nephrosklerose als erste dabei ausgesprochen — was im Schrifttum nicht immer beachtet

wird — daß 1. die Auflockerung bzw. Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz als Histolyse (RÖSSLÉ) aufzufassen ist; daß 2. infolgedessen Fett sowohl wie Hyalin liegenbleiben und nicht abgebaut werden (was allerdings wohl zuerst von RICKER und seiner Schule, insbesondere von F. LANGE so gedeutet wurde (LANGE, S. 562).

Der Begriff und die Herausarbeitung der Folgen einer solchen primären Endothelschädigung als Dysorie haben sich als eine sehr fruchtbare Vorstellung erwiesen und sind wesentliche Grundpfeiler geworden für alle formal- und kausalgenetischen Betrachtungen, wie für Faktoren, die zu einer „serösen Entzündung“ (RÖSSLÉ) führen. RÖSSLÉ hat hierzu selbst hervorgehoben: „Der von P. SCHÜRMANN aufgestellte Begriff der Dysorie umfaßt alle Formen der Permeabilitätsstörung der Gefäßmembranen mit krankhaft verändertem Aus- und Eintritt flüssiger Blutbestandteile und ist daher der Erscheinung der serösen Entzündung übergeordnet.“ (9, S. 7) BREDT hat den Begriff der Dysorie von SCHÜRMANN erweitert, HOLLE und W. W. MEYER begründen ihre Befundergebnisse mit den Anschauungen von RÖSSLÉ und SCHÜRMANN. W. W. MEYER stellt den Begriff der Blutplasma-phorese dem Begriff der Dysorie von SCHÜRMANN und MACMAHON gegenüber. Übertragen wir SCHÜRMANNs Vorstellungen auf unseren Untersuchungsgegenstand: das gefäßlose Stützgewebe der Herzklappe, so muß dessen Endothelüberzug eine gleiche Schrankenfunktion mit aktiver oder passiver fermentativer oder assimilatorischer Wirkung folge zugesprochen werden.

Wir müssen in diesem Zusammenhang eingehen auf die *Frage der Kollagenbildung und des Kollagenabbaues* als Folge einer Fermentwirkung. Die morphologischen Befunde an den Klappen von Säuglingen und Jugendlichen legen es nahe anzunehmen, daß die kollagene Faser innerhalb der Herzklappe nicht in dem Maße wie bisher geglaubt etwas Endgültiges ist. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß sie einem permanenten An- und Abbau unterworfen ist, der unter normalen Umständen sich im dynamischen Gleichgewicht befindet, und dessen Gleichgewicht nur unter außergewöhnlichen Umständen einmal zugunsten des Anbaues und einmal zugunsten des Abbaues verschoben werden kann. Diese Annahme ist letztlich nichts anderes als eine mit dem geläufigen Begriffsmaterial der modernen chemischen Kinetik formulierte Feststellung, daß die Kollagenfaser ebenso Stoffwechselvorgängen unterworfen ist wie die gesamte lebende Substanz. Auch bei der Kollagenfaser halten sich Anabolismus und Katabolismus entweder die Waage im Sinne eines dynamischen Gleichgewichtes, oder die Bilanz ändert sich nach der positiven oder negativen Seite. Ebensowenig wie wir etwa gewisse Zellfermente als definitive und starre Werkzeuge der Zelle betrachten dürfen, darf man dies bei den extracellulären Gebilden der Zwischensubstanz. Zellfermente befinden sich im Sinne des Massenwirkungsgesetzes im Gleichgewicht, wobei auf der einen Seite die Bestandteile des Co-Fermentes und das Apoferment in isoliertem Zustand stehen und auf der anderen Seite das aus der Verbindung dieser Bestandteile hervorgegangene Holoferment. Nur aus diesem Grunde lassen sich nach der Auffassung der Antibiotica im Sinne LETTRÉS die Verdrängungen des Co-Fermentes, wie sie als erster FILDES formuliert hat, verstehen. Eine Übertragung dieser Gedankengänge auf mehr oder weniger alle und auch die morphologisch

strukturierten Zellbestandteile, vor allem auch auf den Zellkern (An- und Aufbau der Nucleinsäuren) hat sich ja immer mehr durchgesetzt. So genügt es unseres Erachtens für die Annahme einer „belebten“ kollagenen Faser nicht, einen Stoffaustausch lediglich etwa im Sinne des Wasserstoffwechsels anzunehmen, sondern wir müssen prinzipiell auch hier einen permanenten wenn auch unter Umständen sehr langsamem Auf- und Abbau postulieren.

Es ist besonders unter dem Einfluß der physikalisch-chemischen Methoden häufig die Ansicht vertreten worden, daß der Aufbau der Kollagenfaser im Sinne eines „Niederschlages“ oder im Sinne einer „Anlagerung“ zu verstehen sei. Damit wurde der Versuch gemacht, grobe Modellvorstellungen aus dem Gebiet der physikalischen Chemie, insbesondere der Kolloidchemie, auf die Zwischensubstanz und die Bindegewebsfaser anzuwenden. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, ein solcherart orientiertes Schema zu stützen und verständlich zu machen. Man hat versucht, für das wechselnde Verhalten der kollagenen Fasern in verschiedenen entwicklungsgeschichtlichen und pathologischen Zuständen eine Säuerung der Gewebe oder Salzwirkungen oder Schutzkolloide verantwortlich zu machen. Daraus konnte leicht die Meinung entstehen, als ob auch die Bildung, d. h. die Synthese der kollagenen Substanz, lediglich durch eine Verschiebung des physiko-chemischen Status bewirkt werden könnte. Dies erscheint aber auf Grund der Ergebnisse der Eiweißchemie der letzten 20 Jahre sehr unwahrscheinlich.

Ein „Abbau“ des Kollagens im Modellversuch unter den Bedingungen des Laboratoriums kann nur dann erfolgen, wenn erhebliche Kräfte auf das Kollagen einwirken: z. B. Säuregrade oder Hitzegrade, die biologisch undenkbar sind. Darüber hinaus aber wissen wir heute, daß in sehr vielen solchen Fällen von Modellversuchen das Endresultat des Abbaues nun nicht etwa ein einheitlicher Eiweißkörper ist, sondern ein physikalisch und chemisch völlig uneinheitliches Gewirr verschiedener größerer und kleinerer Eiweißbausteine, wie es z. B. beim Leim der Fall ist, der als denaturiertes Eiweiß aufzufassen ist (BLADERGROEN). Auf der anderen Seite haben uns speziell die röntgenographischen Untersuchungen ebenso wie die elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Kollagenfaser gezeigt, von welchem außerordentlich regelmäßigen und periodisch gegliederten Bau die Kollagenfaser ist. Die mit großer Regelmäßigkeit wiederkehrenden Interferenzstreifen ebenso wie die in noch größeren Abständen regelmäßig wiederkehrenden fibrillären optischen Diskontinuitäten legen es nahe, sich die Kollagenfaser im weiteren Sinne als eine Art Riesenmicelle vorzustellen. Es ist nun nicht denkbar, daß ein Gebilde dieser regelmäßigen röntgenoptischen und chemischen Struktur allein durch „Ausfällung“ bzw. Niederschlagsbildung entsteht. Was den Abbau betrifft, so weiß man auch heute, daß die salzartigen Querverbindungen der Polypeptidketten, die reichlich bei Vereinigung der einzelnen Fibrillen zur Kollagenfaser eine Rolle spielen (HÖBER, HAUTROWITZ), keineswegs leicht zu sprengen sind, daß also eine Dissoziation in die einzelnen Bestandteile brutale Eingriffe fordert, die im biologischen Medium ohne spezifische Katalysatoren undenkbar sind. Diese Tatsachen zwingen unseres Erachtens zu der Denknotwendigkeit, für die Steuerung des Kollagenan- und -abbaues spezifische Wirkstoffe anzunehmen. Wir müssen uns also vorstellen, daß Anabolismus und Katabolismus der Kollagenfaser unter direkter Steuerung eines vorläufig nur biologisch charakterisierbaren Korrelationssystems stehen, in dem sicherlich als Biokatalysatoren zu bezeichnende Stoffe neben dem physiko-chemischen Status die Hauptrolle spielen.

Wenn wir versuchen darzulegen, daß in dem Korrelationssystem, durch das der Stoffwechsel der kollagenen Faser gesteuert wird, Biokatalysatoren eine Rolle spielen dürften, so involviert diese Forderung

gleichzeitig die Annahme der Herkunft dieser Biokatalysatoren aus Zellen. Denn nur Zellen dürften in der Lage sein, ein derart kompliziertes System aufzubauen und zu reglementieren. Damit kommen wir zum Schluß, daß das Schicksal der Kollagenfasern letzten Endes von der Bindegewebsszelle gesteuert wird analog der Steuerung der Stoffwechselzustände des Cytoplasmas durch Gene (GOTTSCHEWSKI). In einem Korrelationssystem „höherer Dimension“ würden demnach die Aufgaben, die die Gene in bezug auf das Cytoplasma zu erfüllen haben, von den Zellen als „centres vitaux“ in bezug auf das Schicksal der außerhalb liegenden Grundsubstanzen übernommen werden.

Da wir auf Grund unserer mikroskopischen Befunde annehmen, daß eine seröse Entzündung der Herzklappe — sei sie auch örtlicher Natur — eine Entkollagenisierung der Bindegewebsfasern verursacht, so müssen wir annehmen, daß dieser Prozeß des Kollagenabbaues von den Zellen gesteuert wird. Dabei treten wir vor allem der Auffassung entgegen, daß durch das Insudat als solches die Kollagenfaser einfach „aufgelöst“ würde. Wird die Herzklappe von einer Noxe getroffen, kommt es durch die Permeabilitätsstörung am Endothel zu einer Durchtränkung des Klappengewebes mit an sich ortsfremder Gewebsflüssigkeit, so wird nicht nur das Endothel von diesem Schaden betroffen. Auch können die weiteren beschriebenen Veränderungen des Klappengewebes nicht lediglich durch das Vorhandensein dieses Insudates erklärt werden. Wir müssen vielmehr in Verfolg unserer obigen Betrachtung mit einem „Reizzustand“ der Zellen rechnen, der ja von ASCHOFF im Zusammenhang mit der parenchymatösen Entzündung präzisiert worden ist. Dieser Reizzustand wird sicherlich verstärkt und betont, daß die Bindegewebsszellen genötigt sind, sich mit dem Insudat in irgend einer Form auseinanderzusetzen. Ein morphologisches Zeichen dafür, daß die Zellen von der primären Noxe oder vom Insudat geschädigt werden, ist auch der beobachtete Kernuntergang der Bindegewebsszellen in den verschiedenen Klappenschichten, wie wir das oben beschrieben haben. Ein Zeichen aber dafür, daß über die rein passive Schädigung hinausgehende aktive Vorgänge an der Bindegewebsszelle statthaben, ist unseres Erachtens einmal die nachgewiesene Entkollagenisierung, die nicht anders als cellulär gesteuert vorstellbar ist. Zum anderen ist es die Faserneubildung. Wir müssen darum dem Insudat eine stimulierende Wirkung auf die Zellen zuschreiben, und zwar solcherart, daß diese nun Wirkstoffsysteme produzieren, die das Gleichgewicht des Kollagenanbaues und -abbaues zugunsten des Abbaues verschieben. Wir glauben, daß in dieser „fermentativen Stimulierung“ oder Umstimmung der Bindegewebsszelle die Noxe, die primär das Insudat verursacht, keinen wesentlichen Anteil hat, weil eben die Entkollagenisierung sich sicherlich über lange Zeit hinzieht. Der Reizzustand der

Zellen muß auf Grund unserer Beobachtungen lange unterhalten werden. Diese fortwährende Stimulation bewirkt eben das Vorhandensein des Insudates. Die Langsamkeit des Prozesses ist wahrscheinlich durch die Eiweißarmut des Insudates, also durch den geringen Reiz, den es ausübt, zu verstehen. Entsprechend den Vorstellungen von SCHÜRMANN nehmen wir an, daß die gewebsfeindliche Wirkung des ortsfremden eiweißhaltigen Gewebewassers = Insudat zu einer „fermentativen Stimulierung“ der ortständigen Bindegewebszellen führt. Letztere ist als chronischer Reizzustand für den Abbau des Kollagens verantwortlich zu machen. Auf diese Folgeerscheinungen an den Bindegewebszellen der Herzklappe basieren wir die Berechtigung zur Annahme, die lokale „Ödembildung“ als „entzündliche“ und damit die Gesamtheit der beschriebenen und analysierten Veränderungen an den Herzkappen als „seröse Endokarditis“ aufzufassen.

Mit diesen Gedankengängen stimmt überein, daß NAGEOTTE in seinen Experimenten aus der Kollagenlösung nur in Gegenwart von Gewebe Kollagenneedeln aufschießen sah, ebenso wie DOLJANSKI und ROULET in der Gewebekultur Neubildung von Kollagen nur in Nachbarschaft von lebenden Zellen fanden. Beide Befunde zeigen, daß zum regulären Aufbau der Kollagenfaser ein offenbar von lebenden Zellen produziertes Agens notwendig ist. In diesem Zusammenhang muß nochmals erwähnt werden, daß sicherlich die kindliche Herzklappe während der Dauer einer Gefäßversorgung einen regeren Stoffwechsel hat als die gefäßlose Herzklappe der Erwachsenen. Gerade die Tatsache, daß mit dem Verschwinden der Gefäße in der Herzklappe der Kollagenaufbau beginnt, ebenso wie mit Eintreten eines „fermentativen Reizzustandes“ der Kollagenabbau wieder beginnt, läßt zunächst vermuten, daß ein Kollagenanbau mit dem reduzierten Stoffwechsel zusammenhängen mag, während bei Änderung des Gewebestoffwechsels durch neue Zellaktivität Kollagen abgebaut wird.

Wenn wir uns hier bemühen, diese Vorgänge bei der Herzklappe zu analysieren, so glauben wir, daß sich dieselben biologischen Vorgänge einmal bei gleichen kollagenen Geweben anderer Körperorgane abspielen, wie z. B. am Bindegewebsgerüst der Leber, dem großen Bindegewebskörper der Brustdrüse, dem Sehnengewebe der Muskelansätze, der Gelenkkapseln, der Zwischenwirbelscheiben. Die groben physikalisch-chemischen Vorstellungen, die noch heute für viele Probleme der allgemeinen Pathologie angewendet werden, müssen unter Benutzung der neuen Erkenntnisse der Eiweißchemie einer mehr biologischen Betrachtungsweise weichen. Das gilt auch für andere pathologische Veränderungen der Grundsubstanz wie das Hyalin und Amyloid. Auch diese außerordentlich komplexen Prozesse müssen durch Wirkstoffe der Zellen gesteuert werden. Legt doch heute schon die Physiologie auf vitale Zelleistungen und gerichtete Zellkräfte immer größeren Wert, wie z. B. bei der Physiologie der Harnbereitung und der Resorption der Nahrungsstoffe im Darm (HÖBER). Bei den entzündlichen Erkrankungen der Herzklappe sind die engen funktionell-humorale

Verknüpfungen zwischen dem Steuerungszentrum „Zelle“ und den in ihrer wirkstoffmäßigen Einflußsphäre liegenden kolloidalen Substanzen, wie die kollagenen Fasern, die Grundsubstanz und das interstitielle Plasma, von ausschlaggebender Bedeutung.

In guter Übereinstimmung mit diesen Vorstellungen stehen die Ausführungen von ROULET (S. 9): „Das eiweißreiche Plasma wandelt sich in Kollagen um, nachdem es unter Zelleinfluß umgearbeitet worden ist.“ Nach ihm ist die Fibrillengenese „ein Umwandlungsprozeß im interzellulären plasmatischen Medium unter dem Einfluß von Zellsukreten“. Er erkennt auf Grund seiner vielfachen Untersuchungen, daß die Silberfibrille „die unmittelbare Vorstufe der kollagenen Faser“ (S. 15) ist. Er stützt sich ferner auf die grundlegenden Beobachtungen von HERINGA, der eine präkollagene Vorstufe ablehnt und die Silberaffinität als „quantitative Eigenschaft“ bezeichnet. ROULET schließt sich dieser Auffassung an: „eine Eigenschaft, die reversibel ist, d. h. die je nach den Gewebsverhältnissen wechselt“ (S. 20). Diese reversible Eigenschaft der kollagenen Fasern ist bei den Verquellungsprozessen der kindlichen Herzklappe das wesentliche morphologische Geschehen und verbunden mit einem Kollagenverlust bzw. Kollagenschwund. In Zusammenhang mit den übrigen morphologischen Veränderungen muß dieser Vorgang an der Herzklappe wenigstens als ein pathologischer gedeutet werden.

Diese Besprechungen mußten vorangehen, ehe wir uns nun speziellen *kausalgenetischen* Fragen zuwenden. Differentialdiagnostisch stehen abakterielle Entzündungen, wie Rheumatismus, Bakterientoxine, wie bei Diphtherie, und bakterielle Entzündungen mit allen bekannten Kokken und Bacillen sowie auch Stoffwechselstörungen zur Erwägung. Prüfen wir diese differentialdiagnostischen Möglichkeiten im einzelnen, so ist auszuführen:

Bei der Frage nach einer möglichen *rheumatischen Genese* ist zunächst hervorzuheben, daß wir niemals bei der Untersuchung von mehreren hundert Klappen mit „Endokardreaktion“ die von früheren Untersuchern und neuerlich von KLINGE und seinen Mitarbeitern als charakteristisch oder typisch beschriebenen Befunde der fibrinoiden Verquellung oder Nekrose, des rheumatischen Granuloms oder ASCHOFFSche Knötchen gesehen haben — nicht einmal bei Verdickung des Subendothels allein oder der auch abgebildeten subendothelialen Warze.

Wohl aber haben KLINGE und Mitarbeiter bei der Untersuchung rheumatischer Gefäßveränderungen besonders in der Aorten- bzw. Gefäßmedia, in der Adventitia und auch in der Intima eine ödematöse Aufquellung beschrieben. HOLLE konnte bei der Aortitis rheumatica 3 Erscheinungsformen unterscheiden: Zellige Reaktionen der gesamten Aortenwand, isolierte zellige Reaktion des Endothels und ödematöse Auflockerung der Gefäßwand (S. 203). Er beschreibt als Endstadien

solcher rheumatischer Gefäßveränderungen „rein kollagene“ und „kollagen-elastische Intimaverdickungen“.

Wir müssen auf Grund dieser Befunde, die sich durch gleichartige älterer Autoren noch erweitern lassen (Literatur s. bei HOLLE), annehmen, daß bei rheumatischer Erkrankung von Gefäßwand und Herzklappe nicht nur überhaupt lokale oder flächige Ödembildung, sondern diese auch als Primärstadium vorkommt. Auch der Ort des Auftretens der beschriebenen Veränderung, wie wir ihn vorfanden, stimmt mit der Lokalisation des rheumatischen Gewebsschadens überein. Aus der Schilderung aller vorangehenden Befunde solcher ödematóser Gewebsauflockerung und -durchtränkung und besonders aus der Beschreibung von HOLLE geht jedoch klar hervor, daß dieses Entwicklungsstadium *keine* für den Rheumatismus charakteristischen Merkmale trägt und gleichermaßen bei vielen anderen gewebstoxischen Einflüssen auftritt. Wir können also nur daraus schließen, daß aus solchem flächenhaftem oder umschriebenem Gewebsinsudat sich ein rheumatisches Gewebsbild entwickeln kann. Wir haben bislang eine solche Weiterentwicklung bei seröser Endokarditis der Kleinkinder und Jugendlichen nicht beobachtet. Differentialdiagnostisch können wir somit weder eine floride rheumatische Entzündung noch eine rheumatische Narbe mit Wahrscheinlichkeit erschließen oder beweisen. Bezüglich der Annahme einer möglichen rheumatischen Narbe sind wir bei der Herzklappe nun in der mißlichen Lage, daß es keine histologischen und keine anderen als lokalisatorische Merkmale der Narbe einer umschriebenen rheumatischen Endokarditis gibt. Denn wenn wir das Folgestadium der serösen Durchtränkung in Gestalt der Gewebsproliferation und Sklerose betrachten, so können wir auf unsere früheren ausführlichen Beschreibungen in der Veröffentlichung von BÖHMIG und KRÜCKEBERG verweisen. Diese Sklerosen und Verdickungen der Segelklappen waren ja der Anlaß unserer damaligen eingehenden Untersuchung. Sie führten zu dem Ergebnis, daß hier sichere entzündliche Prozesse vorgelegen haben mit einer ganz uncharakteristischen Narbenbildung, die keinerlei Auskunft mehr gibt über die formale und kausale Genese. Irgendwelche Anzeichen für vorausgegangenen Rheumatismus boten auch damals diese Narben nicht. Auf Grund dieser Befunde prägten wir für solche Verdickungen und Sklerosen der Segelklappen die Bezeichnung „Endokardreaktion“.

Für eine *bakterielle Genese* sprechen Lokalisation und geringe Größe der Bezirke, die ganz der Stelle und dem Ausmaß einer kleinumschriebenen bakteriellen Endokarditis entsprechen, wie wir solche in deren akutem Stadium zu sehen gewohnt sind. Bei kleinen Bakterienansiedlungen oder geringer Keimvirulenz werden solche bakterielle Endokarditiden ebenso oberflächlich bleiben können wie die rheumatische.

Die Entscheidung, ob bei bakterieller Endokarditis auch echte Warzenbildung als Endstadium bindegewebig organisierter Fibrinauflagerungen vorkommt, werden die laufenden Untersuchungen am Institut zu entscheiden haben. Gegen die Annahme einer umschriebenen bakteriellen Endokarditis spricht, daß wir niemals Bakterien nachweisen konnten oder Fibrinabscheidung oder eine echte und größere Gewebsnekrose mit Ausnahme des Unterganges des Oberflächenendothels oder der Bindegewebskerne innerhalb des Gewebsödems. So wären nur die entzündlichen Endokardinfiltrate zu erwägen, die bei Allgemeininfektion auftreten und von SIEGMUND und DIETRICH beschrieben wurden. Sie liegen ebenfalls stets oberflächlich in und unmittelbar unter dem Endokard und sind theoretisch wohl geeignet, bei längerem Bestehen die beschriebenen Veränderungen zu erzeugen. Aber auch hier müßten wir doch bei der Großzahl der untersuchten Fälle einmal ein akutes Stadium mit der bekannten massiven Infiltration durch Leukocyten und Lymphocyten gefunden haben. Wohl haben wir in der Befundwiedergabe das Auftreten ganz vereinzelter Leukocyten erwähnt. Sie sind aber zahlenmäßig so gering und finden sich vereinzelt auch an Stellen der Klappen oder Aorteninnenwand ohne sonstige morphologische Begleitsymptome, daß sie als lokale Entzündung nicht gewertet werden können. Ferner pflegen diese Infiltrate des Wandendokards und Klappenendokards auch stets noch in anderen Geweben und Organen aufzutreten. Wir haben sie aber bei den übrigen Organen unserer Herzklappenfälle niemals gefunden.

Wir haben ferner schon früher hervorgehoben, daß auch *Bakterientoxine* und andere toxische Substanzen sowie *Stoffwechselprodukte* ätiologisch in Frage kommen. Zu ersteren wären Bakterientoxine bei Diphtherie zu zählen, die von Voruntersuchern als wirksam angeführt werden. Beziiglich chemisch-toxischer Schädigungen führen wir RÖSSLER Beobachtungen an, bezüglich toxischer Stoffwechselprodukte denken wir besonders an Ernährungsstörungen bei Kleinkindern, da WALDOW bei 11 von 16 Kindern unter 1 Jahr in der Anamnese nur Erkältungen und Ernährungsstörungen mit und ohne Fieber ermitteln konnte. Und bei Kindern im ersten oder in den ersten Lebensjahren darf man ja wohl mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß hier keine nennenswerten Infekte übersehen wurden, die ärztliche Behandlung nötig machten. Wir haben daraufhin unser Material und die Anamnesen von 120 Fällen geprüft<sup>1</sup>.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen erneut 108 Fälle folgender Altersklassen: Bis 1 Monat 10, 1—3 Monate 30, 3—6 Monate 12, 6—12 Monate 20,

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung der klinischen Angaben sind wir dem Chefarzt der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe, Herrn Obermedizinalrat Dr. COURTIIN, zu besonderem Dank verpflichtet.

1—5 Jahre 25, 5—10 Jahre 3, 10—15 Jahre 6, 15—18 Jahre 2. Von diesen verstarben an plötzlichem Tod (Thymushyperplasie, Unfall) 5, nach kurzfristiger Krankheit (Ikterus, Croup, Diphtherie) von 1—7 Tagen 10, nach 7—14tägiger Krankheitsdauer 12. Folgende Krankheiten waren am häufigsten vertreten: Diphtherie, Croup, Keuchhusten 15 Fälle; Dyspepsie 12 Fälle; Pneumonie, Meningitis, Pyodermie, Otitis media, Tuberkulose je 7 Fälle.

Einige Sonderfälle verdienen besonders hervorgehoben zu werden. Das ist einmal die Gruppe der Kinder, die ohne vorangegangene Krankheit verstarben. Auch bei diesen fanden wir sowohl an den Segel- wie an den Taschenklappen dieselben Zeichen einer serösen Endokarditis in wechselnder Zahl und Ausdehnung (s. Abb. 14 und 15). Hier ist zunächst anzunehmen, daß die Klappenveränderungen durch Störungen hervorgerufen wurden, die jedenfalls nicht zu Krankheitserscheinungen führten. Alle theoretisch möglichen lokalen oder allgemeinen Infektionskrankheiten oder Stoffwechselstörungen müssen bei diesen Kindern unterschwellig geblieben sein, will man die Klappenbefunde mit solchen vorangegangenen Kinderkrankheiten in ursächlichen Zusammenhang bringen. — Die 2. Gruppe umfaßt Kinder mit bestimmten Krankheitsbildern. Wir bringen von jeder der dadurch gegebenen Untergruppen nur ein Beispiel und wählen nach Möglichkeit die Fälle, von denen wir Mikrophotographien abbilden konnten. Wenn hierbei häufiger die Veränderungen an den Segelklappen hervorgehoben und abgebildet wurden, so ist das teils Zufall, teils dadurch bedingt, daß die Veränderungen an den Segelklappen generell häufiger, ausgedehnter und eindeutiger sind als an den Taschenklappen.

*1. Akute Allgemeininfektion* (akute Sepsis). Sekt.-Nr. 46/49, 10 Jahre, weiblich. Anamnese: Nach Angabe der Mutter keine nennenswerten Erkrankungen. Am 26. 1. 49 nachts 3 Uhr plötzliche Leibscherzen, 5 Uhr Erbrechen, 8 Uhr Fieber von 40,8° und Rasselgeräusche über der ganzen Lunge. Hausarzt nimmt schwere Grippe an. Nachmittags dreimaliges Aushusten oder Erbrechen von schaumigem Blut. Daraufhin Einweisung in das Krankenhaus. 21 Uhr klonisch-tonische Zuckungen an Armen und Beinen. Trotz Penicillin, Strophanthin und Kreislaufmitteln nachts Lungenödem und Tod am 27. 1. 49, 3 Uhr.

*Sektionsbefund.* Hauptkrankheit und Todesursache: Foudroyante Staphylokokkeninfektion. — Status nach knapp eintägiger Erkrankung mit unklaren abdominalen und pulmonalen Erscheinungen. 300 cm<sup>3</sup> hämorrhagisches Exsudat in der li. Pleurahöhle. Infarkttartige hämorrhagische Pneumonien des ganzen li. Unterlappens und der paravertebralen Abschnitte des re. Unterlappens mit flächenhafter fibrinöser Pleuritis (mikroskopisch beginnende pyämische Abscesse). Starke Blähung der übrigen Lungenlappen, starke Schwellung der tracheobronchialen Lymphknoten. Kräftiges Herz, nur geringe Dilatation des re. Ventrikels, angedeutete Endokardreaktion an Mitralis und Tricuspidalis. Hochgradige akute Stauung der großen Parenchyme, besonders von Leber, Milz und Nieren. Normale innersekretorische Organe.

*Mikroskopischer Herzklappenbefund.* An der Mitralis und Tricuspidalis 1. umschriebene warzenartige Verdickung des Subendothels sowohl am Sehnenfadenabgang III. Ordnung (Abb. 6) wie im weiteren Verlauf der Sehnenfäden II. Ordnung (Abb. 7 und 8). 2. Flächenhafte subendotheliale und subendokardiale Polsterbildung sowie flächenhaftes Ödem mit Verdickung der fibrösen Grundschicht im Bereich des ganzen Schließungsrandes und der Abgänge der Sehnenfäden II. Ordnung mit deutlichem Kollagenschwund und grober Klappenverunstaltung. Nur spärlich und herdförmig Granulocyten. — An den Aortenklappen kleinumschriebene Verdickung des Subendothels am Klappenrand, flächenhafte Ödembildung in der subendokardialen Schicht und in der fibrösen Grundschicht nahe

des Klappenabganges. Vereinzelte perivasculäre Lymphocyteninfiltrate aus spärlichen Zellen in den adventitiellen Zellen der Aorta.

*Epikrise.* Klinische Erkrankungsdauer, Sektionsbefund und mikroskopischer Befund der Herzklappen ergeben beim Vergleich, daß die vorgefundene makroskopische „Endokardreaktion“ einer mikroskopischen „serösen Endokarditis“ entspricht, die aber in keinerlei ursächliche Beziehung zu dem schweren septischen Krankheitsbild gebracht werden kann. Da schon Klappenverunstaltungen und mikroskopisch Kollagenschwund vorliegen, muß die vorgefundene „seröse Endokarditis“ vor der so auffallend kurzfristigen und zum Tode führenden Krankheit des Kindes entstanden sein. Da das Kind vorher nie irgendwie ernstlich krank gewesen ist, läßt sich nicht einmal eine Vermutung äußern, auf welcher Störung diese Klappenerkrankung beruht.

2. *Subakute Allgemeininfektion* (Tuberkulose). Sekt.-Nr. 47/49, 12 Jahre, männlich. Anamnese: Erste Krankenhausaufnahme am 17. 9. 48 mit Miliartuberkulose und remittierendem Fieber. Nach kleinen Bluttransfusionen ab 23. 9. 48 täglich 1,2 g Streptomycin. Daraufhin röntgenologische Besserung des Lungenbefundes, aber Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Ab 25. 11. 48 erstmalige Klagen über Kopfschmerzen ohne Meningismus, aber Fehlen der Reflexe. Die Lumbalpunktion ergab Druckerhöhung, 288/3 Zellen. Daraufhin täglich 0,25 g Streptomycin intralumbal. Trotzdem weiterer Anstieg der Zellzahl auf 2050/3 Zellen, ferner Parese des li. Unterarmes und des Facialis. Darauf Absetzung des Streptomycins, nachdem der Kranke insgesamt 128 g Streptomycin erhalten hatte. Unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei stets freiem Sensorium Tod am 25. 1. 49.

*Sektionsbefund.* Hauptkrankheit: Meningitis tuberculosa. Todesursache: Zentrale Atemlähmung. — Status nach Streptomycinbehandlung mit insgesamt 128 g seit 4 Monaten. Status nach Ausheilung einer angeblich röntgenologisch sicher gestellten Miliartuberkulose der Lunge. Kleinster Primärinfekt im Untergeschoß des re. Oberlappens, haferkorngroßer verkäster intrapulmonaler bronchialer Lymphknoten unterhalb des re. Mittellappenbronchus, mandelgroßer verkäster Bifurkationslymphknoten. Keine miliaren Tuberkel in der Lunge nachweisbar. Hochgradige diffuse Lungenblähung, Lungenstauung. Kräftiges Herz, geringe Hypertrophie und Dilatation des re. Ventrikels, geringfügige Endokardreaktion an Mitralis und Tricuspidalis mit beginnendem Schwund der Schwimmhäute. Hypoplasie der li. Nierenarterie und li. Niere, kompensatorische Hyperplasie der re. Niere. Akute Stauung von Leber, Milz und Nieren. Hochgradige Hyperämie und Schwellung des Gehirns, beträchtlicher Hydrocephalus internus, typisches sulziges tuberkulöses Exsudat an der Gehirnbasis mit Einmauerung des Chiasma opticum und polsterförmigen Infiltrationen an den beiden Hirnschenkeln und der Brücke. Normale innersekretorische Organe. Starke allgemeine Abmagerung.

*Mikroskopischer Herzklappenbefund.* An Mitralis und Tricuspidalis sowohl im Bereich des Schließungsrandes wie des Klappenrandes flächenhafte Verdickung des Subendothels teils mit Schwund der elastischen Lamelle, teils mit Aufsplitterung derselben oder Verdoppelung. Am stärksten betroffen und verdickt ist das Subendothel und die subendokardiale Klappenschicht. Die fibröse Grundschicht ist unverändert. Am Abgang einiger Sehnenfäden II. und III. Ordnung gleichartige Verdickung des Subendothels am Abgang der Sehnenfäden. Keinerlei Zellinfiltration. — Die Aortenklappen zeigen nur am Klappenabgang umschriebenes Ödem im Bereich des Subendothels und der subendokardialen Schicht ohne nachweisbare Verschmälerung der kollagenen Fasern.

*Epikrise.* Auf Grund einer mindestens 4monatigen schweren Erkrankung besteht die Möglichkeit, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dieser subakuten Allgemeininfektion und den Herzklappenveränderungen anzunehmen.

3. *Chronische Infektionen* (Lues, Pneumonie, Osteomyelitis, Nephritis). Sekt.-Nr. 69/49, 4 Jahre, männlich. Anamnese: Erstmalige Krankenhausaufnahme 1945 als 6 Wochen alter Säugling mit erheblicher Anämie von 2,1 Mill. Erythro, Hb 43 % und Milzvergrößerung. Vielfache Bluttransfusionen. Entlassung nach 4 Monaten mit Besserung des Blutbefundes auf 3,4 Mill. Erythro und Hb von 60 %. Wiederaufnahme am 25. 9. 46 wegen Pneumonie, Nephritis und Anämie. Erneute Bluttransfusionen. Außerdem chronische Tonsillitis, die aber wegen des schlechten Allgemeinzustandes zunächst nicht operiert werden konnte. Im Laufe des 3. Behandlungsmonats Schmerzen mit Schwellung des li. Unterschenkels und Beginn einer Osteomyelitis. Wiederaufnahme im März 1947 wegen eines auf Lues verdächtigen Exanthems. Wa.R. erstmalig positiv. Beginn einer antiluischen Kur mit Bismogenol und Neosalvarsan, die beide die Wa.R. nicht beeinflußten. Entlassung am 25. 9. 47 in weitgehend gebessertem Zustand. Wiederaufnahme am 28. 7. 48 zur Wiederholung der Salvarsankur. Wa.R. wurde negativ. Da immer noch schwere Anämie bestand, wurden Campolon intramuskulär und Bluttransfusionen verabreicht. Entlassung am 20. 9. 48. Wiederaufnahme am 8. 2. 49 mit leichten Croupbeschwerden, geröteten Tonsillen und schleierartigem grauem Belag auf der re. Tonsille. Schwellung der Kieferwinkeldrüsen. Gabe von 8000 E Diphtherieserum und 10 cm<sup>3</sup> Calcium intravenös. Wenige Minuten nach der Serumgabe große Unruhe, Cyanose, Erbrechen, krampfartige Atmung. Fleckiges Exanthem am ganzen Körper. Trotz sofortiger Adrenalingabe, künstlicher Atmung und Kreislaufmitteln schneller Tod am 8. 2. 49.

*Sektionsbefund.* Hauptkrankheit: Croup (klinisch), Todesursache: Schock? — Status nach hochgradiger Anämie fast seit Geburt und vielfachen Bluttransfusionen. Status nach Erkrankung an Pneumonie, Nephritis, chronischer Tonsillitis, Osteomyelitis am li. Unterschenkel vor 3 Jahren. Status nach erneuter tonsillärer Erkrankung und Gabe von 8000 E Diphtherie-Pferdeserum. Kräftiges Herz mit beträchtlicher akuter Dilatation beider Ventrikel, ungewöhnlich starke Endokardreaktionen an Mitralis und Tricuspidalis mit Verdickung von Schließungsrand und Klappenplatte, mit kleinen glasigen warzenartigen Ausbuchtungen am Schließungsrand und verdickten Sehnenfädenabgängen. Diffuse Stauung und vesiculäres Emphysem beider Lungen. Beträchtliches Ödem der Glottis und der Uvula. Hyperplasie beider Tonsillen bis auf Haselnußgröße. Status thymico-lymphaticus mit Gewichtsvermehrung des Thymus auf 28 g. Beträchtliche adenoide Vegetationen an der Rachenhinterwand. Starke Schwellung der trachealen, Bifurkationshilären und teilweise auch intrapulmonale Lymphknoten. Schwellung der mesenterialen Lymphknoten und der PEYERSchen Plaques. Beträchtlicher Stauungsmilztumor mit Gewichtsvermehrung auf 200 g. Akute Stauung von Leber und Nieren. Starke Hyperämie und feuchte Schwellung des Gehirns und seiner Hämäte. Kolloidarme Schilddrüse, Hyperplasie der Nebennieren, normales Genitale.

*Mikroskopischer Herzkloppenbefund.* An Mitralis und Tricuspidalis, besonders an der letzteren, finden sich an der Klappenunterfläche im Bereich von Schließungsrand und Klappenplatte flächenhafte Polster mit Verdickung des Subendothels bei teils erhaltener, teils geschwundener elastischer Lamelle. Sowohl diese subendothelialen Polster wie die fibröse Grundschicht im Bereich der Sehnenfädenabgänge zeigen mächtige Ödembildung mit Auseinanderdrängung der kollagenen Fasern, Kollagenverlust oder Kollagenschwund, vielfachen kleinumschriebenen Kernnekrosen. An vereinzelten Stellen der Polster zeigt das Endothel

geringe Kernvermehrung aus Endothelzellen sowie an anderen Stellen Kernschwund. Granulocyten wurden nirgends gefunden. Verdickung der Klappe auf das 8fache der Norm (Abb. 13).

*Epikrise.* Die zahlreichen Erkrankungen des Kindes gehen zurück bis auf die erste Zeit nach der Geburt und haben im ganzen 4 Jahre lang bestanden. Es liegt nahe und ist wahrscheinlich, daß die ungewöhnlich hochgradigen ödematösen Verquellungen auf die vorangegangenen Erkrankungen zurückgeführt werden müssen.

*4. Lokalisierte Infektion (Impfencephalitis).* Sekt.-Nr. 254/49, 5 Jahre, weiblich. Anamnese: Völlig gesundes Kind ohne bekannt gewordene Vorerkrankungen. Pockenschutzimpfung am 25. 5. 49. Acht Tage danach Kopfschmerzen und zunehmendes Fieber ohne Erbrechen, ohne Krampferscheinungen. Am 8. 6. 49 auffallende Unruhe und Schwitzen. Am 9. 6. 49 Klinikaufnahme wegen Menigitisverdacht. Schlechter Allgemeinzustand. Innere Organe o. B., keine Ödeme, keine Exantheme. Keine Nackensteifigkeit, Reflexe kaum auslösbar, keine Pyramidenzeichen. Am folgenden Tag plötzliche Nackensteifigkeit mit Berührungsempfindlichkeit und beginnender Benommenheit. Liquor: 91/3 Zellen, Pandy +, Zucker und Druck erhöht. Im Blutbild 15500 Leukocyten mit leichter Linkssverschiebung. Am 11. 6. 49 akute Verschlechterung mit Bewußtlosigkeit, verstärkte Nackensteifigkeit und Krämpfe. Am 12. 6. 49 Fieberanstieg bis 42° ohne Beeinflussungsmöglichkeit. Zunehmende schlaffe Lähmung aller Extremitäten. Tod am 13. 6. 49, 20 Uhr.

*Sektionsbefund.* Hauptkrankheit: Impfencephalitis, Todesursache: zentrale Atemlähmung. — Status nach Pockenschutzimpfung vor 3 Wochen. Starke feuchte Hirnschwellung, geringes meningeales Ödem, zahlreiche flohstichartige Blutungen im Bereich der Marksustanz beider Hemisphären und besonders der Stammganglien, vereinzelte in der Brücke. Makroskopisch unverändertes Rückenmark. Starke diffuse Lungenbläsung. Kräftiges Herz mit nur angedeuteter Dilatation beider Ventrikel, geringer Endokardreaktion mit glasiger Verquellung am Klappen- und Schließungsrand der Mitralis, Tricuspidalis und der Aortenklappen. Stauung von Leber, Milz und Nieren. Normale innersekretorische Organe.

*Mikroskopischer Herzkappenbefund.* An der Mitralis und Tricuspidalis finden sich beginnende Verdickungen des Klappenrandes, stärkere gleichartige Verdickungen des Schließungsrandes. Am Klappenrand Ödem des Subendothels und der subendokardialen Schicht, am Schließungsrand stärkere Ödembildung ausschließlich der fibrösen Grundschicht. Die Sehnenfädenabgänge zeigen sämtlich beginnende oder schon etwas fortgeschrittene gleichartige Ödembildung ausschließlich in der fibrösen Grundschicht (Abb. 9 und 10). Man erkennt deutlich die Verschmälerung und schon den Beginn des Schwundes der kollagenen Fasern im Bereich des eiweißarmen interstitiellen Ödems. Keinerlei Wanderzellen, keine Veränderung des Endothels. — Die Aortenklappen zeigen sowohl am Schließungsrand wie im Bereich der Klappenplatte gleichartige beginnende oder schon etwas fortgeschrittene Ödembildung innerhalb der fibrösen Grundschicht.

*Epikrise.* Bei 2wöchiger Erkrankung an Impfencephalitis finden sich erst beginnende Veränderungen an den Herzkappen mit glasiger Verquellung und interstitiellem Ödem, das ausgesprochene Lokalisation in der fibrösen Grundschicht zeigt. Da sonstige Erkrankungen des Kindes trotz Befragen der Eltern nicht bekannt geworden sind, besteht die Möglichkeit, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen 2wöchiger Erkrankung und Herzkappenveränderung anzunehmen.

*5. Stoffwechselstörungen (Rachitis).* Sekt.-Nr. 233/49, 7 Monate, weiblich. Anamnese: Klinikaufnahme am 19. 5. 49 wegen rachitischer Deformitäten, beider-

seitiger Knickhackenfüße, starker Verbiegung der Unterarmknochen rechts und schlechten Ernährungszustandes. Behandlung mit 10 mg Vigantol, Gipsverbänden und üblicher Säuglingsernährung. Ab 27. 5. 49 allmählich ansteigendes Fieber und öfters Erbrechen bei rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Kreislaufs. Trotz Infusionen und Kreislaufmitteln Tod am 30. 5. 49.

*Sektionsbefund.* Hauptkrankheit: Rachitis, Todesursache: zentrale Atemlähmung? — Floride Rachitis besonders der Röhrenknochen und Rippen mit starker Verbreiterung und unregelmäßigem Verlauf der Knorpelwucherungszone an den Epiphysen. Ungewöhnlich starke Hyperämie und feuchte Schwellung des Gehirns, starkes meningeales Ödem. Kräftiges Herz, geringe Dilatation des linken, stärkere des rechten Ventrikels, deutliche Endokardreaktion an der Tricuspidalis mit Verdickung des Klappenrandes und auch der Klappenplatte, geringere Endokardreaktion an der Mitrals. Starke diffuse Lungenblähung mit zahlreichen Ecchymosen auf der Pleura. Starke Verfettung und fleckige Hyperämie der Leber, angedeutete Stauung der Nieren, kleine Stauungsmilz. Agonale Invagination des Dünndarms an 3 Stellen. Normale innersekretorische Organe. Starke allgemeine Abmagerung.

*Mikroskopischer Herzklappenbefund.* An der Mitrals, besonders ausgeprägt aber an der Tricuspidalis, finden sich glasige Verdickungen einmal am Klappenrand, an anderen Stellen am Schließungsrand. Außerdem Verquellung im Bereich der Klappenplatte. Mikroskopisch findet sich im Bereich der Klappenplatte wie besonders an den Abgangsstellen der Sehnenfäden I.—III. Ordnung Ödembildung mit Kollagenverlust und Auftreten von Silberfibrillen. Außerdem deutlicher Kernschwund. Unter dem Endothel vielfach geringe Zellvermehrung durch Fibroblasten oder vermehrte spindelige Bindegewebszellen, die den Endothelkernen ähneln (Abb. 11 und 12). Nirgends Granulocyten erkennbar. — Gleichartige, aber geringfügigere Ödembildung mit anfärbbarem Eiweiß zwischen verquollenen Silberfibrillen, mit deutlichem Kollagenschwund in den Aortenklappen, besonders im Bereich des Klappenrandes und des Schließungsrandes. Auch hier keinerlei Granulocyten oder Lymphocyten.

*Epikrise.* Auf Grund der Anamnese hat sich das Kind seit Geburt in einem schlechten Ernährungszustand mit einer frühzeitig beginnenden Rachitis befunden, die trotz 11tägigem Klinikaufenthalt nicht beseitigt werden konnte. Nach Aussage der Mutter haben weitere Erkrankungen, insbesondere Infektionen, nicht vorgelegen. Anamnestisch ist also nur die Stoffwechselstörung mit Vitaminmangel bekannt. Als Folge der Stoffwechselstörung wurde makroskopisch und mikroskopisch eine hochgradige Verfettung der Leber festgestellt. Per exclusionem müssen die vorgefundene Herzklappenveränderungen in ursächliche Beziehung mit dieser Stoffwechselstörung gebracht werden.

Die ausgewählten Beispiele der Anamnese und des klinischen Krankheitsverlaufes lassen klar erkennen, daß es Todesfälle gibt, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen vorangegangener Erkrankung und „seröser Endokarditis“ gegeben, wahrscheinlich oder möglich ist. Es trifft dies besonders zu für alle Sektionsfälle von Säuglingen und Kleinkindern mit vollständiger Anamnese. Bei mehrjährigen Kindern besteht die Gefahr, daß die Eltern kurzfristige Erkrankungen der Kinder, wie kleine Infekte der Luftwege, des Rachens und der Verdauungsorgane, nicht beachtet oder nicht mehr in Erinnerung haben. Zum andern muß man doch sicher damit rechnen, daß jedes Kind jedes

Jahr solche kleine Infekte durchmacht, ohne daß wir von einer eigentlichen Erkrankung sprechen.

Wir müssen darum für alle Untergruppen dieses Abschnittes annehmen, daß es Störungen durch banale Infekte, durch Bakterien-toxine und Stoffwechselprodukte gibt, die zwar bezüglich ihrer klinischen Erscheinungen und äußerlich erfaßbarer „Krankheit“ unterschwellig bleiben können, aber trotzdem zu manifesten pathologischen Veränderungen an den Herzklappen führen. Und da diese Veränderungen eine gleichartige Morphogenese aufweisen, müssen wir eine irgendwie gleichartige pathologische Reizwirkung der so heterogenen Störungen vermuten. Es liegt nahe, diese in einer Änderung des Blutplasmas bei solchen Störungen zu suchen.

Wir müssen nun noch das *Myokard* erwähnen, das wir in allen unseren Fällen mituntersucht haben. Es bot in keinem Falle Veränderungen, die mit den Klappenbefunden in Beziehung gesetzt werden konnten. Wir haben an anderer Stelle (3, S. 420) schon betont, daß es am Sektionstisch wenigstens dreimal so häufig zu einer bakteriellen Endokarditis kommt als zu einer Myokarditis. Nur in  $\frac{1}{3}$  der Fälle mit florider, subakuter oder chronischer oder rezidivierender bakterieller Endokarditis fanden wir entzündliche Infiltrationen des Myokards. Gilt das für floride und oft schwere Entzündungen am Klappenapparat, so ist nicht zu erwarten, daß wesentlich geringere entzündliche Klappenerkrankungen zur Mitbeteiligung des Myokards führen. Beim Rheumatismus haben wir noch nie eine rheumatische Myokarditis ohne gleichzeitige rheumatische Endokarditis, wohl aber das Umgekehrte gesehen. Aus alledem geht hervor, daß die Untersuchung des Myokards in Fällen von seröser Entzündung an Segel- und Taschenklappen nicht zur Klärung der Frage nach der kausalen Genese beiträgt.

#### *Ergebnis.*

In Erweiterung der von BÖHMIG und KRÜCKEBERG und von WALDOW bei Erwachsenen und bei Kindern früher beschriebenen „Endokardreaktionen“ der Herzklappen ergeben die neu vorgelegten Untersuchungen an Kleinkindern und Jugendlichen, daß sich gleichartige Klappenbefunde nicht nur vom Kleinkindesalter an, sondern auch schon innerhalb des 1. Lebensjahres aufzeigen lassen. Sie sind wesentlich häufiger, als man bei makroskopischer Betrachtung vermuten oder erkennen kann, da sie nur geringe Reliefveränderungen der Herzklappen erzeugen, oft an der Unterfläche der Segelklappen und Innenfläche der Taschenklappen liegen und so bei der üblichen Sektionstechnik dem Auge nicht zugänglich sind. Bei der neuerlichen Untersuchung von 108 Fällen fanden wir nicht eine mikroskopisch ganz unveränderte oder als völlig „normal“ zu bezeichnende Segelklappe und bei den

Aortenklappen nur einige im Alter bis zu 1 Jahr. Es ist darum FELSENREICH und v. WIESNER völlig beizupflichten, daß es schon von den ersten Lebensjahren an praktisch keine „normale“ Segelklappe und wahrscheinlich keine unveränderte Taschenklappe im Herzen gibt.

Diese Endokardreaktionen finden sich am häufigsten am Klappenschießungsrand an Ober- und Unterfläche der Segelklappe und Innenfläche der Taschenklappe sowie an den Sehnenfäden. Sie können in den Anfangsstadien die oberflächlichen oder die tiefen Klappenschichten allein betreffen, kommen aber meist in beiden gemeinsam vor als umschriebene warzenartige oder häufiger flächenhafte Verdickung. Sie gehen einher mit makroskopischer Verquellung und mikroskopischer Ödembildung, mit Kollagenverlust und Kollagenschwund, mit Sichtbarwerden von Silberfibrillen, mit Aufsplitterung oder Unterbrechung oder Schwund der elastischen Lamelle. Als Folgeerscheinung werden hyaline Sklerose, Hyperplasie der kollagenen Fasern, Neubildung elastischer Fasern oder Lamellen beobachtet. Weitere Folgen sind Klappenverwachsungen, Verwachsung und Verdickung von Sehnenfäden, über die hier nicht berichtet wird. Das besondere Merkmal ist das Ausbleiben einer irgendwie nennenswerten cellulären Infiltration. Die Bestimmung der Endokardreaktion nach ihrem histologischen Verhalten als eine seröse Entzündung zwingt zur Annahme einer „serösen Endokarditis“, die als Vorstufe aller bisher bekannten Formen der Endokarditis zu gelten hat. Diese Annahme wird begründet. Sie erfordert einen Wandel unserer Auffassung über die Entstehung der Endokarditis überhaupt wie besonders ihrer verschiedenen Erscheinungsformen. Die „seröse Endokarditis“ ist der morphologische Ausdruck der „Sensibilisierung“, der Gewebsabstimmung und „Reaktionslage“ im Sinne von DIETRICH. Dabei lassen wir aber noch ganz offen, ob damit eine gleichsinnige Sensibilisierung oder „gewisse Reaktionslage“ des Gesamtorganismus verbunden ist oder sein muß. Es wird dabei die Auffassung vertreten und begründet, daß die „seröse Endokarditis“ als Ausdruck einer sog. „Sensibilisierung“ auf eine Änderung des Blutplasmas und eine Fermentwirkung ortständiger Zellen zurückzuführen ist und von diesen beiden Faktoren unterhalten wird. Die laufenden Untersuchungen an unserem Institut werden hierzu neue Befunde und Ergebnisse bringen.

#### Zusammenfassung.

Die Untersuchung der Segel- und Taschenklappen der Mitrals und Aorta sowie der Tricuspidalis von 108 Fällen von Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen führen zur Differenzierung unseres früher beschriebenen Begriffes der „Endokardreaktion“. Diese erweist sich in ihren Anfangsstadien als „seröse Entzündung“ mit Endothelschädigung, eiweißarmem Ödem, Entkollagenisierung und Entelastinisierung. Sie

hat darum als „seröse Endokarditis“ zu gelten und geht allen bisher bekannten Formen der Endokarditis voraus. Diese „seröse Endokarditis“ wird in Beziehung gesetzt zu vorangehenden Erkrankungen.

### Literatur.

- BAITSELL: Siehe ROULET. — BALDASSARI: Zbl. Path. **20**, 97 (1909). — BENEKE: (1) Roux' Arch. **30**. — (2) Med. Klin. **1910**. — BERNAYS: Morph. Jb. **11**. — BLADERGROEN, W.: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie. Basel: Wepf & Cie. 1945. — BÖHMG, R.: (1) Virchows Arch. **298**, 161 (1936). — (2) Klin. Wschr. **1948**, 361. — (3) Klin. Wschr. **1949**, 417. — BÖHMG, R., u. B. KRÜCKEBERG: Beitr. path. Anat. **94**, 163 (1934). — BRASS, K.: Frankf. Z. Path. **61**, 1 (1949). — BRAUN, L.: (1) Münch. med. Wschr. **1905**. — (2) Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss. Wien Abt. 3, **116** (1907). — BREDT, H.: (1) Virchows Arch. **284**, 126 (1932). — (2) Klin. Wschr. **1936**, 1358. — (3) Verh. dtsch. path. Ges. **1937**, 398. — (4) Virchows Arch. **308**, 60 (1941). — BREDT, H., u. STADLER: Arch. Kreis laufforschg **7**, 54 (1940). — DEWITZKY: (1) Virchows Arch. **199**, 273 (1910). — (2) Virchows Arch. **202**, 341 (1910). — DIETRICH, A.: (1) Verh. 37. Kongr. inn. Med., Wiesbaden 1925. — (2) Z. exper. Med. **50** (1925). — (3) Münch. med. Wschr. **1928**, 31. — (4) Klin. Wschr. **1930**, 21. — (5) Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 142 (1937). — DIETRICH, A., u. K. SCHRODER: Virchows Arch. **274**, 425 (1929). — DOLJANSKI, L., u. F. ROULET: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — FABIAN, E.: Arch. klin. Chir. **65**, (1902). — FELSENREICH u. v. WIESNER: Frankf. Z. Path. **18**, I (1916). — FEYRTER, F.: Virchows Arch. **296**, 645 (1936). — FILDES, P.: Lancet **1940** I, 955. — GOTTSCHEWSKI: Verh. dtsch. Hygieniker u. Mikrobiologen 1949. — HAUROWITZ, F.: Fortschritte der Biochemie 1938—1947. Basel-New York: S. Karger 1948. — HEINE, J.: Virchows Arch. **245**, 165 (1923). — HERINGA, G.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **1** (1924). — HÖBER, R.: (1) Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 8. Aufl. Bern: Stämpfli & Co. 1939. — (2) Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. Bern: Stämpfli & Co. 1939. — HOLLE, G.: (1) Beitr. path. Anat. **105**, 49 (1940). — (2) Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — HUECK, W.: (1) Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — (2) Morphologische Pathologie. Leipzig: Georg Thieme 1937. — (3) Münch. med. Wschr. **1920** I; **1938** I. — KLINGE, F.: Erg. Path. **27** (1934). — KÖNIGER: Arb. path. Inst. Leipzig **1903**. — KROMPECHER: Z. Path. **22**, 630 (1911). — LANGE, F.: Virchows Arch. **248**, 463 (1924). — LETTRÉ, H.: (1) Naturwiss. **33**, 283 (1947). — (2) Naturwiss. **33**, 79 (1946). — (3) Naturwiss. **34**, 345 (1948). — (4) Angew. Chem. **59**, 26 (1947). — (5) Angew. Chem. **60**, 57 (1948). — (6) Z. Krebsforschg **56**, 297 (1949). — MEYER, W. W.: Virchows Arch. **314**, 685 (1947); **316**, 268 (1949). — MÖNCKEBERG: Virchows Arch. **176**, 472 (1904). — MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **97**, 41 (1936). — NAGEOTTE, J.: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 172, 464, 828, 1268 (1927). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 15 (1928). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 156 (1930). — (4) Ann. d'Anat. path. **8** (1931). — NUSSBAUM: Arch. mikrosk. Anat. **80** (1912). — PLENK, H.: Erg. Anat. **27**, 302 (1927). — RIBBERT: Virchows Arch. **147**, 193 (1897). — RIBBERT-MÖNCKEBERG: Handbuch von HENKE-LUBARSCH, Bd. II, S. 184. 1924. — RICKER, G.: (1) Virchows Arch. **163**, 44 (1901). — (2) Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin: Springer 1924. — (3) Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. 1927. — RICKER, G., u. P. REGENDANZ: Virchows Arch. **231**, 1 (1921). — RÖSSLER, R.: (1) Verh. dtsch. path. Ges. **19**, 18 (1923). — (2) Verh. dtsch. path. Ges. **23**, 89 (1928). — (3) Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — (4) Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — (5) Klin. Wschr. **1933** I. — (6) Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 152 (1934). — (7) Bericht über den Kongreß für geographische Pathologie 1934 in Utrecht, S. 534. —

(8) Virchows Arch. **311**, 252 (1943). — (9) Dienstbesprechung dtsch. Pathologen Breslau 1944. — ROKITANSKY: Pathologische Anatomie. 1855. — ROULET, F.: Erg. Path. **32**, 1 (1937). — SCHÜRMANN, P., u. H. E. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SIEGMUND, H.: (1) Zbl. Path. **35**, 276 (1925). — (2) Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 260 (1925). — (3) Z. Kreislaufforschg **21**, 13 (1929). — (4) Verh. dtsch. path. Ges. **26**, 231 (1931). — (5) Virchows Arch. **290**, 3 (1933). — STÖRK, O., u. E. EPSTEIN: Frankf. Z. Path. **23**, 163 (1920). — SYLVEÅN, B.: (1) Virchows Arch. **303**, 280 (1938). — (2) Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. **86**, 66 (1941). — TAFEL: Diss. Tübingen 1888. — VERAGUTH: Virchows Arch. **139**, 59 (1895). — WALDOW: Virchows Arch. **295**, 21 (1935). — WASSERMANN, F.: (1) Z. Zellforschg **3**, 235 (1926). — (2) Die lebendige Masse. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie von MÖLLENDORFF. Berlin 1929. — WIESEL, J.: (1) Wien. klin. Wschr. **1906**, 723. — (2) Z. Heilk. **27** (1906). — (3) Z. Heilk. **28**, 69 (1907). — WIESEL, J., u. R. LÖWY: Wien. klin. Wschr. **1919**, 1083. — ZEIGER, K.: Physikochemische Grundlagen der histologischen Methodik. Dresden: Theodor Steinkopff 1938.

Prof. Dr. R. BÖHMIG, Karlsruhe, Pathologisch-Bakteriologisches Institut  
der Städtischen Krankenanstalten.

---