

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. F. KLINGE)  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

## Rheumatismus, allergisch-hyperergische Entzündung und Nebenniere.

Von

**HANS GEORG FASSBENDER.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juli 1951.)

Nachdem es seit langer Zeit stiller im Streit um die Genese des Rheumatismus geworden war, erfuhr die Vorstellung von der Ätiologie und Pathogenese des Rheumatismus in jüngster Zeit durch neue, im Experiment und der Therapie gewonnene Gedankengänge eine Belebung.

SELYE und seine Mitarbeiter erzielten im Jahre 1944 erstmalig durch hohe Gaben von Desoxycorticosteronacetat (Dca), der Mineralocorticoidfraktion der Nebennierenrindensteroide bei Ratten entzündliche Veränderungen im Herzmuskel, an den Gefäßen und an den Gelenken. Die entzündlichen Wirkungen konnten sicherer und stärker gemacht werden, wenn die Ratten vorher adrenalektomiert wurden. Im Gegensatz dazu zeigte SELYE weiter, daß unspezifische Belastung wie Kälteexposition, starke muskuläre Beanspruchung, operative Eingriffe usw. (stress) in der Lage sind, eine äußerlich gesetzte Formalinarthritis bei der Ratte zu dämpfen. Dieselbe Wirkung erzielte er durch Gaben von corticotropem Vorderlappenhormon der Hypophyse (Acth). SELYE baut auf diesen und ähnlichen Beobachtungen sein theoretisches Gebäude von den Adoptionskrankheiten auf, d. h. unspezifische Reize wie Gifte, Effekte, Hunger, Kälte, erhöhte Muskelarbeit und starke seelische Beanspruchung bewirken eine vermehrte Ausschüttung von corticotropem Hormon durch die Hypophyse, die somit vermehrte Produktion von Glucocorticoiden durch die Nebennierenrinde ist in sinnvoller Weise der erhöhten Beanspruchung des Organismus beim stress angepaßt.

Bleibt der Alarmzustand des Organismus längere Zeit bestehen oder wird er von einer zusätzlichen Noxe durchkreuzt, so kommt es schließlich zu einer Störung des Gleichgewichtes zwischen Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden — im Lichte der Dualitätstheorie von REICHSTEIN —, die Glucocorticoidproduktion sinkt ab und die Mineralocorticoide überwiegen. Im Gefolge dieser Regulationsstörung treten alle jene Krankheitsbilder als „Adoptionskrankheit“ auf, die durch Dca im Experiment zu produzieren sind, darunter vor allem die eingangs erwähnten Entzündungsscheinungen.

Die Besserung der Formalinarthritis durch Kälte, Anstrengung usw. führt SELYE auf die erhöhte Acth-Ausschüttung beim stress zurück. Die Verstärkung der durch Dca provozierten Entzündung nach Adrenalektomie wird dem Fortfall der physiologischerweise ausgeschütteten Glucocorticoide zugeschrieben.

Soweit das Experiment SELYES. Im Jahre 1949 brachten nun HENCH und KENDALL die Gelenkerscheinungen bei akuter und chronischer Polyarthritis rheumatica durch Gaben von Glucocorticoiden (Cortison) bzw. durch Acth vorübergehend zum Schwinden.

Wenn schon die experimentelle Entzündung von SELYE mit ihrer eigentümlichen Vorliebe für Herz, Gelenke und Gefäße den Gedanken an eine Parallele zum Rheumatismus nahelegte, so wurde es jetzt immer wahrscheinlicher, daß es sich beim Rheumatismus um eine hormonelle Regulationsstörung (Adaptionskrankheit) handelt. Diese Vorstellung hat in den letzten Jahren auch in Europa an Boden gewonnen.

Wir haben nun versucht, diese neuen Gedankengänge einer kritischen Betrachtung zu unterziehen. Unsere erste Frage lautet: Inwieweit gleichen die mit Dca erzeugten Gewebsläsionen denen des menschlichen Rheumatismus?

Die Abbildungen, die SELYE in seinen Arbeiten von den von ihm erzielten Herzmuskelveränderungen zeigt, entsprechen einer unspezifischen, diffusen, interstitiellen Myokarditis von histiocytär-lymphocytärem Typ. Bei unseren Versuchen waren wir bemüht, die SELYESchen Versuchsbedingungen einzuhalten: Zwei Gruppen von Albinoratten, von denen eine Gruppe beiderseitig adrenalektomiert, während die andere intakt belassen war, erhielten 23 Tage lang täglich 10 mg Dca in öliger Lösung bei Kochsalz und Eiweißdiät.

Die Veränderungen, die wir im Herzmuskel fanden, entsprachen ganz den Bildern von SELYE wie auch denjenigen von PIROZYNSKI und AKERT. Die Herzmuskulatur zeigte ein geringes interstitielles Ödem. Zwischen den stellenweise geschädigten Muskelfasern lagen Züge und auch kleine Häufchen von Histiocyt und Lymphocyt. Nirgends sahen wir jedoch typische rheumatische perivasculäre Granulome oder fibrinoide Verquellungsherde (KLINGE), nirgends gingen die Veränderungen über das Bild einer unspezifischen interstitiellen Myokarditis hinaus.

Die von uns erzeugten Gelenkveränderungen sind etwas schwieriger zu deuten. Sie bestehen aus histio- und lymphocytären Infiltraten in der Synovialmembran mit zum Teil erheblicher Bindegewebsproliferation in den Synovialzotten und in den Sehnen. Trotz dieser erheblichen produktiven Veränderung fanden sich jedoch auch hier keine rheumatischen Granulome oder fibrinoide Verquellung.

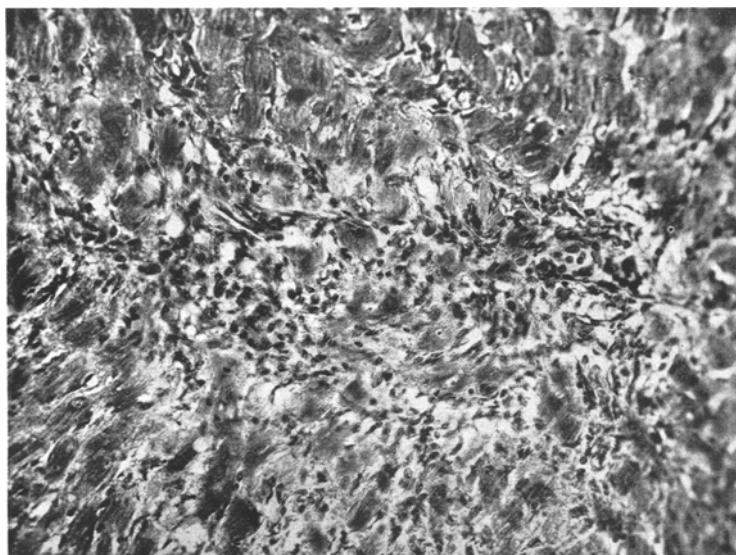


Abb. 1. Unspezifische diffus-interstitielle Myokarditis bei der Ratte nach 23tägiger Dca-Behandlung.

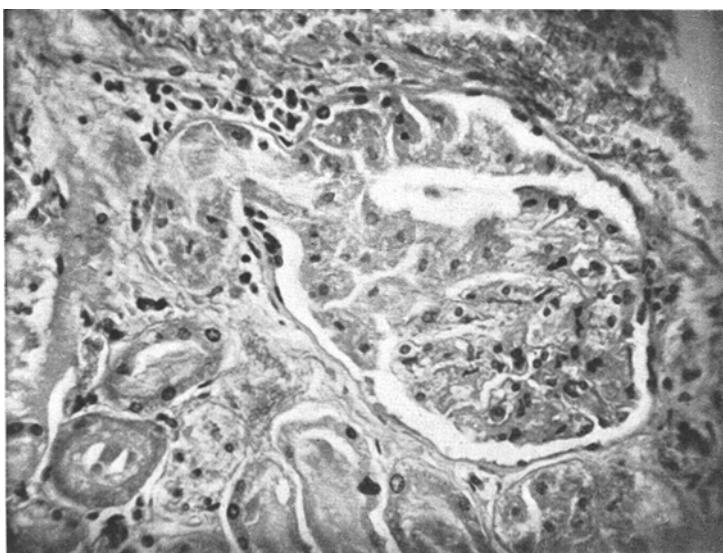


Abb. 2. Produktive Entzündung in der Gelenkkapsel bei der Ratte nach 23tägiger Dca-Behandlung.

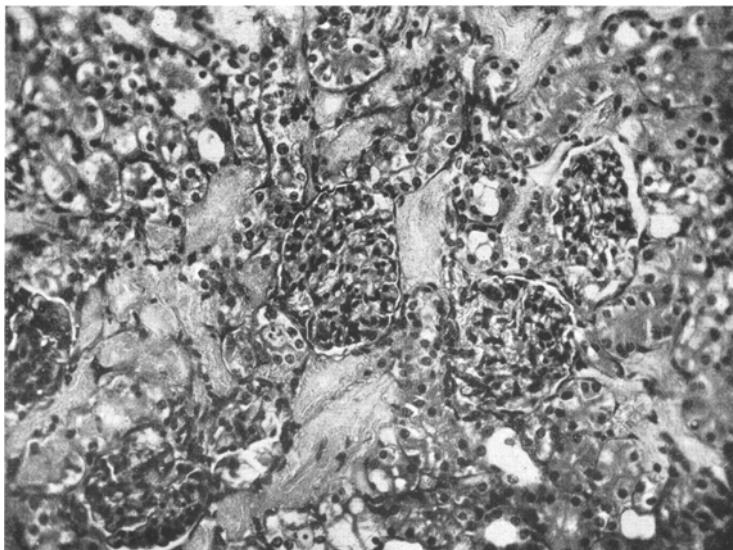


Abb. 3. Hochgradige Schädigung der Nierentubuli bei der Ratte nach 21tägiger Dea-Gabe.

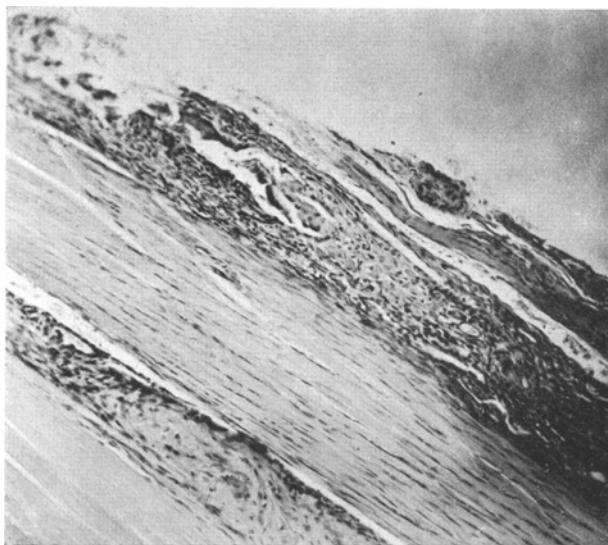


Abb. 4. Einwanderung von Hauptstückepithelien in den Kapselraum bei der Ratte nach 15tägiger Dea-Behandlung.

In den Nieren sahen wir wohl einige um die mittleren Arterien gelegene Rundzellinfiltrate, vor allem in Nierenbeckennähe. In keinem Falle jedoch konnten die Bilder als „Arteriitis“ bezeichnet werden. Dagegen sahen wir fast bei allen unseren Versuchstieren schwere Tubulusdegenerationen von der Eiweißnephrose bis zum völligen Untergang des Kanälchenepithels.

Ganz eigentümliche Bilder beobachtete ich bei einem Tier, welches zu der adrenalektomierten Gruppe gehörte und in der beschriebenen Weise behandelt worden war: in den BOWMANSchen Kapselräumen liegen halbmondförmige Epithelschichten, welche sich von außen her über das äußere Blatt der Kapsel einstülpfen. Es sind großzellige helle Epitheliien, deren Plasma eine kleine feintropfige Granulierung zeigt. Die Zellen der BOWMANSchen Kapsel ihrerseits sind unverändert und an der Halbmondbildung nicht beteiligt. Die Herkunft dieser Zellverbände ist an einem Glomerulus deutlich zu erkennen: man sieht wie das Tubulusepithel von unten her in den Kapselraum hineinquillt. Wie diese eigenartigen Bildungen zu erklären sind, ob es sich hier um Hyperregenerate nach Epitheluntergang handelt, muß offenbleiben. Einen ähnlichen Befund, jedoch weniger deutlich ausgeprägt, sah ich auch bei einer adrenalektomierten Ratte, die 4 Tage nach der Operation verstarb und entsprechend weniger Dca erhalten hatte.

Tabelle 1. Beeinflussung der entzündungsfördernden Faktoren durch Histamin, Dca und Cortison.

	Histamin	Dca	Cortison
Mesenchym. . . . .	+	+	—
Capillarpermeabilität . .	+	+	—
Hyaluronidase . . . . .	+	+	—

Wenn wir diesen mit Dca am nebennierenlosen Tier produzierten Gewebsläsionen die im Serumhyperergieexperiment gewonnenen Bilder gegenüberstellen und diese mit dem menschlichen Rheumatismus vergleichen, so müssen wir feststellen, daß z. B. die Serummyokarditis den Typ der rheumatischen Entzündung repräsentiert, während die Dca-Entzündung einen ganz unspezifischen Charakter zeigt.

Immerhin muß damit gerechnet werden, daß auch die über 3 Wochen fortgesetzte tägliche Gabe von Dca theoretisch als Halbantigen in der Lage sein dürfte, echte hyperergische Gewebsveränderungen zu erzeugen, so daß das gelegentliche Auftreten eines echten ASCHOFFSchen Granuloms, wie es SELYE berichtet, nicht beweisend sein kann. Obwohl wir selbst, ebenso wie PIROZYNSKI und AKERT und BOHLE nie dergleichen beobachtet haben.

Als nächstes stellten wir uns die Frage: Spielt die Antigen-Antikörperreaktion vielleicht ihrerseits lediglich die Rolle eines stress und bewirkt so über Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde den Rheumatismus als „Adaptionskrankheit“?

Zur Überprüfung dieser Frage haben wir mit Pferdeserum sensibilisierte Kaninchen vor der intravenösen Erfolgsinjektion beiderseits adrenalektomiert. Wir beobachteten bei dieser Anordnung die gleichen Herzmuskelveränderungen wie beim erkrankten Tier, nämlich die charakteristische allergisch-hyperergische Myokarditis.

Es bleibt die Frage zu klären, wieso die Mineralocorticoide in der Lage sind, die oben beschriebenen Entzündungen zu erzeugen. Hinsichtlich seiner Gewebswirkung hat Dca gewisse Qualitäten gemeinsam mit dem Histamin. Beide bewirken eine Belebung des Mesenchyms, erhöhen die Capillarpermeabilität und aktivieren die Hyaluronidase, bzw. besitzen eine gleichgerichtete Auswirkung. Im Gegensatz dazu lähmen die Glucocorticoide das Mesenchym, vermehren die Capillarresistenz und hemmen die Hyaluronidase.

Schließlich müssen einige Gedanken von UEHLINGER noch erwogen werden. Sie halten es für möglich, daß es im Rahmen der Alarmreaktion bzw. der Adaptionsphase durch Vermittlung des Hypophysenvorderlappens zur vermehrten Nebennierenrindenhormonproduktion kommt, deren Folge wiederum ein Lymphocytenzerfall ist. Hierbei werden  $\gamma$ -Globuline frei, die Antigencharakter gewinnen können und somit eine hyperergische Entzündung einleiten. Dieser Prozeß ist gut vorstellbar. Es ist jedoch folgendes dagegen einzuwenden:

Im Rahmen der Alarmreaktion kommt es ja zur überwiegenden Produktion von Glucocorticoiden, die ja auch den eigentlichen überzeugenden lymphoclastischen Effekt haben. Die entzündlichen Erscheinungen sind aber nur mit den Mineralocorticoiden zu produzieren. Wenn es auf dem von UEHLINGER gezeigten Wege doch zu einer allergisch-hyperergischen Entzündung kommen würde, so müßte diese auch deren morphologische Physiognomie zeigen. Wie wir oben berichtet haben, ist dies jedoch nicht der Fall. Wir haben außerdem bei Ratten in 3tägigen Abständen 20—24 Tage lang die Milz mit je 10 bis 50 r bestrahlt. Das Blutbild zeigte zahlreiche pathologische Zellformen der lymphatischen Reihe. Die Milz zeigt neben einer Reticulumhyperplasie eine gewisse Sklerose und einen starken Rückgang des lymphatischen Gewebes.

Wir dürfen also damit rechnen, daß über einen Zeitraum von 20 bis 24 Tagen ein Lymphocytenzerfall stattgefunden hat, von dem dieselbe morphologische Auswirkung zu erwarten wäre, wie sie den Vorstellungen von UEHLINGER entsprechen. In keinem Falle fanden wir jedoch

irgendwelche entzündliche Veränderungen, welche die erwähnte Theorie bestätigen können.

Die Summe dieser Erwägungen beläßt somit der Hypothese von der allergisierenden Wirkung der Corticoide auf dem Wege über die Lymphoclasie als Rheumagenese nach unserer Meinung keinerlei Wahrscheinlichkeit mehr.

Die widersprechenden klinischen Angaben über Erfolge mit Dca und Vitamin C bei Rheumatkern veranlaßten uns, den Erfolg dieser Kombination bei der allergisch-hyperergischen Entzündung zu erproben.

Kaninchen wurden in der üblichen Weise mit Pferdeserum sensibilisiert und erhielten nun zum Teil vor der Erfolgsinjektion und zum

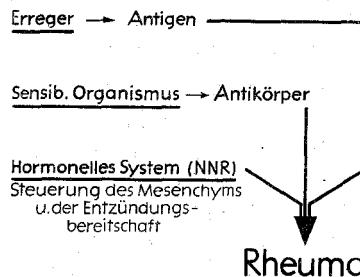


Abb. 5. Rheumakomponenten: AAR unter hormonellem Einfluß.

Teil nachher 5mal in 12stündigen Abständen 5 mg Dca mit 100 mg Vitamin C.

Dabei gelang es bei der prophylaktischen Anordnung die allergisch-hyperergische Karditis um etwa 74% gegenüber den Kontrollen zu dämpfen, während der kurative Erfolg bei der zweiten Gruppe deutlich geringer war (42%).

Wir kommen zu folgenden Überlegungen: Die entzündlichen Veränderungen, welche im Experiment mit den Mineralocorticoiden zu erzielen sind, zeigen keine Ähnlichkeit mit dem menschlichen Rheumatismus. Bei seinen oben erwähnten Wirkungen auf Mesenchym, Capillarpermeabilität und Hyaluronidase nimmt es uns aber keineswegs wunder, wenn über 20—30 Tage lange Gaben von der 30—50fachen Erhaltungsdosis aus Mesenchymaktivierung, Hyaluronidaseaktivität und Capillardurchlässigkeit an empfindlichen und geeigneten Orten unspezifische Entzündungen entstehen: im Herzmuskel von vorwiegend exsudativem Charakter mit Ödem und diffusen Rundzelleninfiltrationen, an den Gelenken mit deutlicher Mesenchymproliferation. Die Beobachtung von SCHAAL, der bei zwei Addisonkranken nach langdauernder Dca-Behandlung eine Arthrosis deformans sah, dürfte in dieser Weise zu verstehen sein.

Andererseits ist es völlig einleuchtend, daß die Glucocorticoide (Cortison), die zwar auch einige Qualitäten mit den Mineralocorticoiden gemeinsam haben, für diese aber in den erwähnten phlogistischen Faktoren Gegenspieler sind, gerade ein entzündliches Geschehen wie den Rheumatismus, bei dem die Gewebsproliferation eine so große Rolle spielt, günstig beeinflussen. Es ist deswegen aber nicht erlaubt, die antagonistischen Mineralocorticoide für die Entstehung der rheumatischen Gewebsveränderungen anzuschuldigen. Das experimentelle Äquivalent des menschlichen Rheumatismus bleibt die allergisch-hyperergische Entzündung. Dabei ist jedoch eine Steuerung des entzündlichen Geschehens, vor allem der Mesenchymaktivität durch die Nebennierenrinde sehr gut denkbar. Dafür sprechen schon die veränderten Corticoidausscheidungen bei Rheumatikern (WEISBECKER und STAUDINGER).

Die Hemmung der allergisch-hyperergischen Myokarditis, die wir mit Dea und Vitamin C erzielten, soll uns zunächst noch zu keinen weitgehenden Schlüssen veranlassen, immerhin erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß der intakten Nebennierenrinde eine Umwandlung der Mineralocorticoide in Glucocorticoide durch 11-Oxydation möglich ist.

Für die weitgehende Unabhängigkeit der allergisch-hyperergischen Karditis vom Alarmmechanismus spricht auch, daß SELYE durch körperliche Anstrengungen seiner Versuchsratten einen Rückgang der Formalinarthritis infolge Glucocorticoidausschüttung sah, während die allergisch-hyperergische Karditis durch erhöhte Belastung, z. B. Laufenlassen in einer Lauftröhre erheblich verstärkt wird (KNEPPER).

#### *Zusammenfassung.*

1. Die durch Dea produzierte Entzündung hat keine Ähnlichkeit mit den Läsionen beim menschlichen Rheumatismus.
2. Das tierexperimentelle Äquivalent des menschlichen Rheumatismus ist die allergisch-hyperergische Entzündung.
3. Die allergisch-hyperergische Entzündung läuft auch am nebennierenlosen Tier ab.
4. Die durch vermehrte Corticoidproduktion bedingte Lymphoclasie dürfte als Antigenquelle für den Rheumatismus keine Rolle spielen.
5. Die Kombination von Dea mit Vitamin C ist in der Lage, die allergisch-hyperergische Karditis deutlich zu dämpfen.
6. Der menschliche Rheumatismus ist keine „Adaptionskrankheit“ im Sinne von SELYE, wenn auch den Nebennierenrindenhormongruppen ein Einfluß auf die Steuerung der Mesenchymreaktion und den Entzündungsablauf zugestanden werden muß.

Das Schrifttum kann beim Verfasser angefordert werden.

Privatdozent Dr. HANS GEORG FASSBENDER, Mainz, Patholog. Institut der Johannes-Gutenberg-Universität.