

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

Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen, mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen.

Von
R. Röbke.

Mit 23 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. November 1932.)

Die Frage nach dem Wesen der rheumatischen Erkrankungen ist heute von einer gewissen grundsätzlichen Bedeutung geworden. Stellung zu ihr zu nehmen, heißt entweder fast sich zu der alten Anschauung von dem festen Verhältnis eines Erregers zum menschlichen Organismus und zu bestimmten, primär oder sekundär befallenen Organen zu bekennen, oder nichts Geringeres zu versuchen, als den Rahmen jener einfachen Infektionslehre und damit auch bis zu einem gewissen Grad den Rahmen der Organpathologie zu sprengen.

Ein solcher Versuch ist natürlich nur berechtigt, wenn es sich um Erkrankungen handelt, die nicht nur einen einzigen Sitz im Körper im Sinne der „speziellen Pathologie“ haben, sondern viele Teile, vielleicht sogar scheinbar verschiedener geweblicher Natur befallen. Es wird dann die Frage sein, ob man solche Erkrankungen dennoch als „Systemerkrankungen“ bezeichnen dürfen.

Die Tatsache, daß es „Systemerkrankungen“ gibt, ist uns schon so geläufig geworden, daß man sich kaum erinnert, daß diese Erkenntnis nicht alt ist. Man erinnere sich aber, daß es noch nicht lange her ist, daß die Hämatologie eine lokalisierte Organpathologie war. Ein großer Fortschritt auf diesem Gebiet war der Nachweis der histologischen Zusammengehörigkeit gleichartiger Zellen und Gewebe außerhalb der Organengrenzen, wie sie die Erfassung eines reticuloendothelialen Systems bekundet, mag man auch im einzelnen über den Umfang des Systems und die Tragweite solcher Auffassung verschiedener Ansicht sein. Jedenfalls haben wir hier ein Organ mit unbestimmten Grenzen, wenn man sich so ausdrücken darf; schon daher rührt, wenigstens zum Teil, die Vielgestaltigkeit seiner Systemerkrankungen.

Ein noch weiter gespanntes System, ja ein Gemeingewebe, ist das Mesenchym des Organismus, im wesentlichen bestehend aus Bindegewebe und Blutgefäßen. Gibt es, von den oft geschilderten konstitutionellen Minderwertigkeiten des Stützapparates und ihren krankhaften Folgen abgesehen, Allgemeinerkrankungen dieses Systems? Diese Frage kann nur mit Einschränkung bejaht werden, am ehesten aber für den sog. Rheumatismus. Daß auch hierbei nur eine Anzahl Mesenchymorte jeweils erkrankt gefunden werden und manche mit Vorliebe, ist auch bei dem ausgedehntesten Befallensein festzustellen und bedarf, wie jedes Teilproblem der „Organotropie“, zu dessen Fragekreis auch diese „Lokalisationen der Mesenchymerkrankung“ gehören, besonderer Aufklärung.

Die Frage, wieso denn bei Gleichartigkeit der Systemteile keine wirkliche Allgemeinerkrankung auftritt, ist in der Tat sehr verwickelt. Sie kann auch hier nicht weiter ins Einzelne verfolgt werden. Es sei nur daran erinnert, daß sie sich zum Teil mit der Frage deckt, weshalb bei hämatogenen Schädigungen einheitlich strukturierter Organe, wie Herz oder Nieren, diese meist herdförmig erkranken; z. B. ist auch die Lebercirrhose im Grunde genommen die Folge derselben Gesetzmäßigkeit. Verschieden starke Funktion, Wechsel von Tätigkeit und Ruhe, wechselnde Blutversorgung und wechselnde Empfindlichkeit genügen vielleicht nicht zur Erklärung. Eine noch zu lösende Vorfrage von großer Wichtigkeit wäre aber die, ob denn überhaupt das Mesenchym der verschiedenen Organe als ganz gleichartig anzusehen ist, wogegen außer gewissen Erfahrungen der Gewebezüchter (*Parker*) die unterschiedliche Struktur, die verschiedene mechanische Leistung (z. B. in stark bewegten Organen, wie Herz, Muskeln und Gelenken eine besondere) und die vermutlich vorhandene chemische Beeinflussung durch örtliche Stoffwechselprodukte sprechen.

Immerhin wäre im bindegewebigen Anteil des Mesenchyms eine größere Verwandtschaft der Teile vorauszusetzen als zwischen Bindegewebe und Blutgefäßen. Und doch sagt die Erfahrung, daß bei den als Systemerkrankungen des Mesenchyms aufgefaßten, in den Formenkreis des „Rheumatismus“ gehörenden Erkrankungen gerade die Gleichzeitigkeit von Gefäß- und Bindegewebsveränderungen bzw. wie bei den *Aschoffs*chen rheumatischen Knötchen, die örtliche Beziehung der Bindegewebsveränderung zu den unmittelbar benachbarten Gefäßen so auffällig in Erscheinung tritt.

Ein Verständnis dafür eröffnet wohl am ehesten die Auffassung, daß dies daher rührt, daß diese Erkrankungen nichts anderes als im Körper weitverbreitete Entzündungen besonderer Art sind. Im Begriff der Entzündung liegen zwei wesentliche Teilerscheinungen: 1. der lokalistische Charakter der geweblichen Reaktion; 2. die gleichzeitige Beteiligung von Blutgefäßen und Bindegewebe an dieser Reaktion, welche nichts

anderes ist als eine unter wechselnden Bildern ablaufende Übersteigerung der Funktion beider, mit und ohne Schädigung ihrer Teile durch die Entzündungsreize. So wenig wie andere pathologische Prozesse enthält die entzündliche Reaktion Vorgänge, welche dem natürlichen Leben des Gewebes fremd wären. Die stärkste Abweichung von den natürlichen Lebensvorgängen im Bindegewebe bietet die durch spezifische Immunitätsvorgänge hervorgerufene anaphylaktische Entzündung. Sie ist — funktionell gedacht — eine hyperergische Entzündung.

In seinen Arbeiten über die experimentelle anaphylaktische Gelenkentzündung hat *Klinge* den Nachweis der histologischen Ähnlichkeit zwischen dieser und den Gewebsveränderungen beim fieberhaften Gelenkrheumatismus des Menschen erbracht. Die anaphylaktische Entzündung ist schon an so viel verschiedenen Objekten untersucht worden, daß man wohl behaupten kann, ihre wesentlichen und eigentümlichen Merkmale zu kennen, und so steht auch die Anschauung, daß die menschliche akute und chronische Rheumatismuserkrankung auf einer gesteigerten geweblichen Empfindlichkeit gegenüber antigenen Giften, am wahrscheinlichsten gegenüber Streptokokken, beruht, auf einem gesicherten experimentellen Boden. Soweit glaube ich, darf man bei aller Vorsicht gehen, die bei Vergleichen zwischen Tierexperiment und menschlicher Erkrankung geboten ist und man darf es trotz der wohl eben hierdurch bedingten Unterschiede im klinischen und anatomischen Bild sagen, weil die besonderen Eigentümlichkeiten der spezifischen hyperergischen Entzündung mit denjenigen des rheumatischen Gewebsschadens übereinstimmen. Welches sind diese Eigentümlichkeiten?

Die eine Gruppe betrifft die an vielen Körperorten mit gefäßhaltigem Bindegewebe¹ auslösbaren Entzündungserscheinungen, die andere die Fernwirkungen. Hier wie dort wären einerseits Veränderungen des Bindegewebes als solche, andererseits Veränderungen der Gefäße zu unterscheiden.

Das Bindegewebe des überempfindlich gewordenen Organismus erfährt unter dem spezifischen Entzündungsreiz im Tierversuch eine eigenartige Aufquellung, meist in herdförmiger Anordnung; ihr folgen, wenn dabei die Fasern erheblich geschädigt werden (was von dem Grad der

¹ Die klassische lokale anaphylaktische Entzündung ist bekanntlich im *Arthus*-schen Phänomen gegeben; sie besteht in einer akuten entzündlichen Gewebsnekrose bei subcutaner Reinjektion als Antigens am sensibilisierten Tiere. Wegen der Bindegewebsarmut des Zentralnervensystems schien es grundsätzlich lehrreich, den Versuch der Auslösung des *Arthus*-Phänomens am Gehirn anzustellen. Dr. *Roulet*, welcher derartige Versuche am Kaninchengehirn auf meine Veranlassung unternahm, fand im Bereich der intracerebral ausgeführten Erfolgsinjektion perakute, mit Blutungen und Nekrose verbundene Entzündung. Die Versuche sind nicht veröffentlicht, weil inzwischen gleiche Befunde auf Grund gleicher Feststellung von *Davidoff*, *Seegall* und *Seegall* mitgeteilt worden sind. J. of. exper. Med. 55, Nr 1, 163 (1932).

Empfindlichkeit bzw. der Dosis der lokalen Anaphylatoxinwirkung abhängig ist), zirkumfokale Zellansammlungen, die sich oft zu granulomartigen Knötchen ordnen; sowohl die lokale Verquellung ohne weitere entzündliche Zellansammlungen als auch die letzteren können in Form kleiner dicht sklerotischer Narben ausheilen.

Bringen wir zum Vergleich sofort die Stadien, wie sie der rheumatische Gewebsschaden des Menschen darbietet, so kennt man seit *Aschoffs* Beschreibung die *rheumatischen Knötchen* des Herzens, denen später die Auffindung der analogen rheumatischen Granulome des Herzbeutels, der Herzklappen sowie des übrigen Endokards, der Adventitia der großen Gefäße, der Gelenkmembranen, der Galea usw. und als makroskopisch sichtbare Riesenform desselben Vorgangs der Rheumatismus nodosus der Haut folgten. Die systematischen Untersuchungen *Fr. Klinges* haben nun ergeben, daß die bisher als alleinige typische Gewebsveränderungen angesehenen rheumatischen Granulome weder die einzigen solchen, noch konstant, noch die ersten sind; vielmehr lassen sich statt ihrer und vielfach vor ihnen (wohl auch an gleicher Stelle als ihre Vorstufe) Veränderungen der Bindegewebsfasern feststellen, die *Klinge* als „*rheumatisches Frühinfiltrat*“ bezeichnet. Die narbigen Ausgänge der rheumatischen Entzündung waren schon bekannt. Nicht alle Einzelheiten scheinen mir übrigens im Schrifttum schon beschrieben zu sein.

Was die *Gefäßveränderungen* bei Reinjektionen an sensibilisierten Tieren anlangt, so kann man sie ebenfalls als einen Ausdruck geweblicher Überempfindlichkeit betrachten. Sie sind nicht nur bei Sensibilisierung gegen Bakterien (*Siegmund, F. Henschen, Bieling*), sondern wiederum auch mit artfremdem Eiweiß (*Klinge*) zu erzielen. Stehen die Versuche ersterer Art vielleicht der menschlichen Pathologie näher, so sind diejenigen mit totem Eiweiß als theoretisch bedeutsame Modellversuche zum Verständnis des Wesens dieser Vorgänge wertvoll. Ich sehe, wie ich bereits an anderem Orte¹ ausgeführt habe, das Wesentliche darin, daß bei Abdrängung des spezifischen Allergens aus der Blutbahn überall dort, wo dieses auf abwehrbereites Mesenchym stößt, sofort dieselbe hyperergische Abwehrreaktion und Bindung des giftgewordenen Allergens wie bei unmittelbarer Einbringung ins Bindegewebe erfolgt. So wird es erklärlich, daß es besonders an Orten leichter Verletzlichkeit des Endothels, wie am Klappenendokard (und nach eigenen Erfahrungen wohl auch an Lebervenen) zur Berührung des kreisenden Allergens (Bakterien oder blutfremdes Eiweiß) zunächst mit dem subendothelialen Mesenchym und bei weiterem Austritt durch das Gefäßrohr auch zu tieferen allergischen Entzündungen, schließlich solchen adventitieller Lokalisation kommt. Je nach dem Kaliber und dem Bau der betreffenden Gefäße, natürlich in Abhängigkeit von dem Grad der Sensibilisierung

¹ *Rößle, R.*: Wien. klin. Wschr. 1932, Nr 20/21.

und der Natur des Allergens (lebend oder tot), sind dann verschiedenartige Auswirkungen zu beobachten. Daß bei solchen Lokalisationen auch das physiologische Trauma eine Rolle spielt, ist sehr wahrscheinlich; damit wäre das Verständnis für die Gleichzeitigkeit von Gelenkbindegewebs- und Endokarderkrankung beim akuten Rheumatismus angebahnt, d. h. für die Disposition zweier mechanisch besonders tätiger (erschütterter) Stützgerüste. Hat doch *Bieling* bei den Serumpferden (unabhängig von der Art der Bakterien, gegen welche sie immunisiert wurden) auch Thromboendokarditis neben Gelenkentzündungen gesehen. Die hervorragende Beteiligung des tätigsten unter den Körpermuskeln, nämlich des Zwerchfells, an den anaphylaktischen Vergiftungen (*Beneke* u. a.) spricht im selben Sinne. Dazu kommt der kürzlich von *Klinge* erbrachte Nachweis, daß auch künstliche Traumen, wie mechanische Verletzung durch Schläge und starke Abkühlung, imstande sind, die spezifische Entzündung am sensibilisierten Tiere auf die traumatisch geschädigte Körperstelle, wie etwa auf ein so mißhandeltes Gelenk, hinzulenken.

Freilich dürften andere Bedingungen bei der Erklärung der Lokalisation von Krankheiten, welcher aus allergischer Gesamthaltung des Körpers verstanden werden können, nicht außer acht gelassen werden. Dazu gehören vor allem die Bedeutung der physiologischen Orte höchster Entzündungsbereitschaft wie Milz und Lymphdrüsen, das Maß der Blutversorgung und des Blutumsatzes und die Gesetze der Ausscheidung (Niere).

Diese Auseinandersetzungen sollten dazu dienen, die Zusammenfügung einer kleinen Reihe von Fällen vorläufig zu begründen, welche ich nach dem Gesagten für innerlich verwandt halten muß, wenn sie auch nach der bisherigen Darstellungsweise, wie sie die alte Organpathologie pflegte, als ganz verschiedenartig aufgefaßt werden. *Das Gemeinsame ist meiner Auffassung nach, daß sie alle in den Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen gehören*, wobei freilich von dem alten Begriff des Rheumatismus in symptomatischer, also klinischer Beziehung so gut wie nichts übrig bleibt. Nur wer die Überzeugung gewonnen hat, daß dieser Begriff in der größeren Gruppe der allergischen Erkrankungen aufzugehen hat — und zu dieser Überzeugung wird man um so stärker gedrängt, je mehr man von den pathologisch-anatomischen Korrelaten der geweblichen Allergie gesehen hat — wird natürlich hier beistimmen können. Absichtlich wähle ich in der Mehrzahl solche Fälle, welche ich selbst als Grenzfälle zu diesem Gebiet vorläufig bezeichnen muß, um die Kritik herauszufordern und dazu beizutragen, daß das Gemeinsame und das Trennende dieser Erkrankungen schärfer erkannt und bestimmt werden.

Es kann hier nicht nochmals auf das gesamte Schrifttum über die rheumatischen Gefäßveränderungen eingegangen werden, nachdem erst kürzlich *Klinge* und *Vaubel* es in diesem Archiv unter Beibringung eigener wichtiger Befunde getan haben.

Ich beschränke mich auf die Hervorkehrung von besonderen, zum Teil neuen Befunden in meinen Fällen und auf die Bezugnahme zu grundsätzlich wichtigen Beschreibungen im Schrifttum.

Nur der 1. Fall betrifft einen in klinischer wie pathologisch-anatomischer Hinsicht klassischen Fall von Rheumatismus; er soll gleichzeitig dazu dienen, auf einige bisher wenig oder nicht bekannte Sonderbefunde hinzuweisen.

Der 2. Fall, klinisch ganz unklar, anatomisch auf den ersten Blick kaum minder verworren, entpuppte sich bei genauerer Untersuchung als eine eigenartige Varietät des Gelenkrheumatismus hinsichtlich seiner arthritischen Veränderungen; ich bezeichne ihn als *Polyarthriti chronica vasculosa*.

Mit dem 3. Fall möchte ich den Nachweis versuchen, daß die sog. *Endophlebitis hepatica obliterans* aus rheumatoiden Lebervenenveränderungen hervorgeht.

Der 4. Fall ist eine *sepsisartige Arterienerkrankung*, welche einerseits der Periarteriitis nodosa, andererseits der rheumatischen Endangitis verwandt ist.

Der 5. Fall endlich zeigt die *Vereinigung von rheumatischen, periarteriitischen und arteriitischen Veränderungen* in einem Ausmaße, wie es bisher meines Wissens noch nicht beschrieben wurde. Dabei ist die histologische Annäherung an die Tuberkulose eine so in die Augen springende Besonderheit, daß man den Fall als eine *tuberkuloide Form der Periarteriitis nodosa* bezeichnen kann.

Fall I.

49jähriger Lehrer. 1920 Gelenkrheumatismus mit Mitralfehler ohne Beschwerden. Seit November 1930 Stiche in der Herzgegend, später auch subfebrile Körpertemperaturen. Gewichtsabnahme. Ende Februar 1932 plötzlich hohes Fieber. Infiltration des rechten Mittellappens. Eintritt ins Krankenhaus 9. 3., Tod 16. 3.

Klinische Diagnose. Lungenabszesse; rekurrierende Endokarditis. *Sektion* (Sektions-Nr. 360/32): *Rheumatische Pankarditis mit Insuffizienz der Aortaklappen und der Mitrals durch schrumpfende Endokarditis. Narbende Aortitis im Anfangsteil der Aorta. Zahlreiche klein-fleckige Schwielen des Herzmuskels. Ältere und frische noduläre Perikarditis, besonders starke des äußeren Herzbeutelblattes mit zahlreichen rheumatischen Granulomen. Endokardfibrose des linken Vorhofes. Starke Erweiterung, Hypertrophie und Erschlaffung der linken Kammer. Chronische Blutstauung mit brauner Induration der Lungen. Pulmonalsklerose. Hypertrophie und Erweiterung der rechten Herzkammer mit wandständigen Thromben. Relative Tricuspidalinsuffizienz. Erweiterung des rechten Vorhofes. Chronische Blutstauung der Leber (mit Verfettung), der Nieren und der Milz. Ältere fibrinöse Pneumonie des Untergeschosses des rechten Oberlappens mit umschriebenen kleinen Pleuranekrosen und diffuse eitrig-fibrinöse Pleuritis. Herdförmige Pneumonie des linken Unterlappens. Eitrig-schleimige Bronchitis und jüngere Erweiterung der Unterlappenbronchien. Subakute Milzschwellung (250 g). Feuchte trübe Schwellung der Nieren (375 g). Chronischer pigmentierter Magendarmkatarrh. Linksseitige chronische Tonsillitis. Mäßige Lipidfleckung der Aorta. Thrombosen des Plexus prostaticus und haemorrhoidalis. Verkalkter Primärkomplex des linken Oberlappens. Atrophie des linken Hodens. Allgemeine Abzehrung (44 kg bei 171 cm Körperlänge).*

Die *mikroskopische Untersuchung* des *Herzens* ergab am Myokard nur wenige knötchenartige Zellanhäufungen im Bereich der Gefäßverzweigungen, dafür aber ebendort hier und da starke Verquellung von Bindegewebsfasern mit fibrinoider Entartung und eigenartigen Schollen- und Krümelbildungen, letzteres besonders im Bereich von untergehenden Muskelfasern in der Nachbarschaft der adventitiellen Bindegewebsgerüste. Typische *Aschoffsche Knötchen* fehlen fast vollständig. Das Bindegewebe des Epikards diffus gequollen, mit einer äußeren, etwas



Abb. 1. Rezidierte rheumatische Pankarditis. Herdförmige rheumatische Schwielen der Adventitia der Arteria pulmonalis.

kernreicheren Schicht, die durch eine höchstgradige Quellung der Bindegewebsfasern der tiefen Schicht wie zusammengedrängt erscheint. Am übrigen Herzbeutel ebenfalls teils homogen verquollene Fasern, Zellwucherungen und Zelluntergänge, teils grobknotige Zellanhäufungen; im Bereich der Adventitia der Lungenarterie und der Aorta solche sowie eigenartige parallelfaserige, sklerotische Schwielen (Abb. 1). Am äußeren Herzbeutelblatt gleichmäßige, deutliche rheumatische Zellanordnungen aufweisende Schwarten mit frischen starken Verquellungsherden, besonders auch um atrophische Fettläppchen.

Mandeln. Rechts starke Verschwielung der Tonsillenkapsel und Narben des lymphoiden Gewebes. In der linken Tonsille subepitheliale Entartung der Bindegewebsfibrillen sowohl im Bereich von Krypten als auch unter der Oberfläche in Form von rheumatischen Frühinfiltraten (Abb. 2), starke Leukocytose der Capillaren; die benachbarten Muskeln frei von Knötchen.

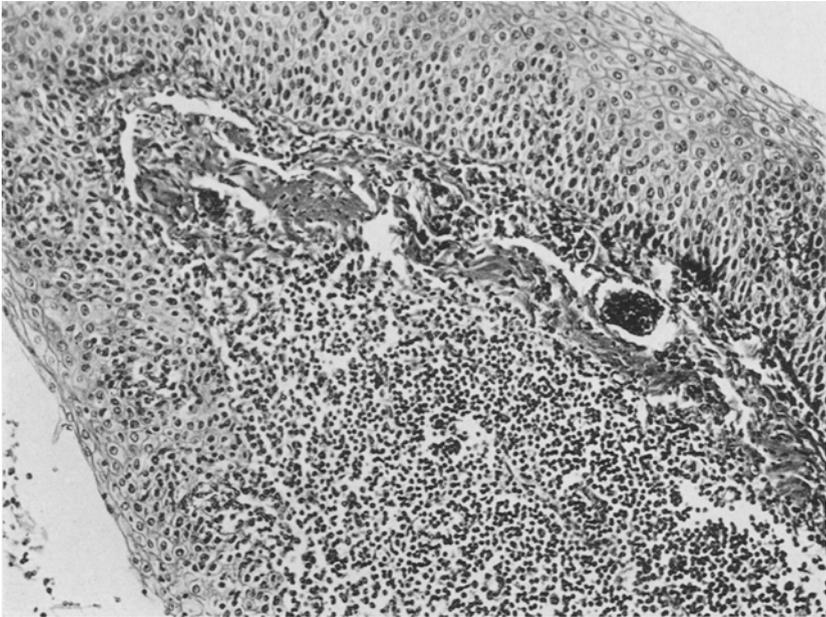


Abb. 2. Subepitheliale fibrinoide Entartung des Bindegewebes der Tonsillen bei rezidiviertem fieberhaftem Rheumatismus.

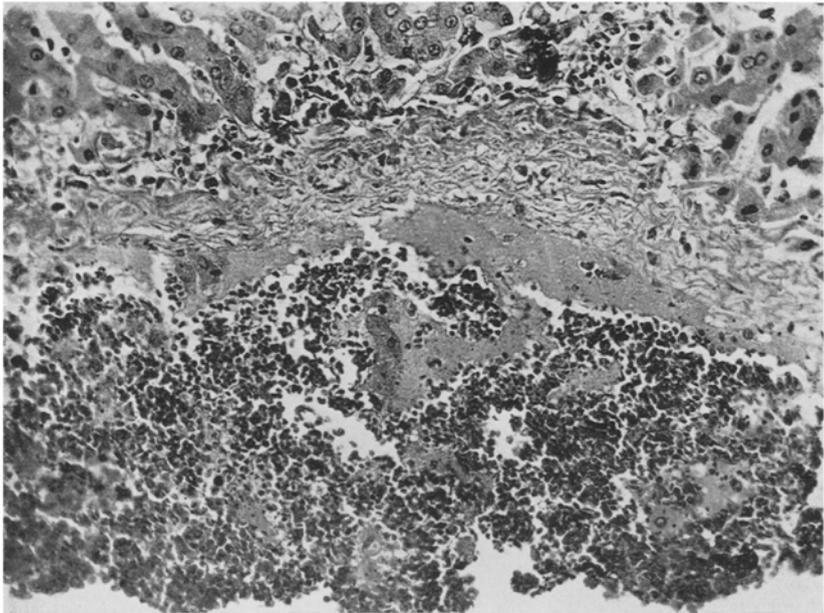


Abb. 3. Intimanekrose und Verquellung der Wand von Lebervenen bei rezidivierendem Rheumatismus. Eigenartige Präcipitatbildung und Erythrocytenkonglutination über den kranken Venenwandstellen.

Leber. Chronische Blutstauung mit cyanotischen Atrophien. Bindegewebe der *Glissonschen* Kapsel fast allgemein außerordentlich verquollen, ohne entzündliche Ansammlungen. Pfortaderäste frei, auch im Bindegewebe der unmittelbaren Umgebung der Gallengänge und Nerven starke Verquellung. In den Venenwandungen zuweilen starke Auflockerung mit grobbalkiger Verquellung der Fasern, Endothelnekrose und damit im Zusammenhang Niederschlagsbildungen aus dem Blutplasma (Präcipitate?) und eigenartige Agglomeration von roten Blutzellen (Abb. 3).

Milz. Diffuse Sklerose der Pulpa. *Malpighische* Körperchen klein, Leukocyten spärlich, arterielle Gefäße dickwandig, Arteriolen häufig mit hyalinisierter Wand.

Niere. Starke Blutüberfüllung, frischer Infarkt mit zugehörigem Arterienembolus, um die Venen an der Markrindengrenze großzellige Rundzelleninfiltrate mit vereinzelt Eosinophilen, dadurch zum Teil die Kanälchen verdrängt. In vielen Venen, auch innerhalb der Intima, gleichartige großzellige Anhäufungen, zuweilen granulomartig. Zwischen den Renkuli das Zwischengewebe hochgradig rheumatisch verquollen.

Kniegelenkkapsel. Rechts Verdichtungen des Bindegewebes und zellige Infiltration, Kapsel des linken Kniegelenkes unverändert.

Lungen. In den Lungen neben älterer herdförmiger, fibrinöser Pneumonie subpleurale Abscefchen. Bei genauerer Betrachtung ergibt sich, daß ein solcher pneumonischer Bezirk einen eigenartigen Aufbau zeigt. In der Mitte herrscht völlige Nekrose mit frischem Detritus aus zerfallenen Alveolarepithelien und — der Masse nach zu urteilen — auch aus hämatogen zugewanderten Zellen; dabei bleibt nun unsicher, ob Leukocyten zugemengt sind, da die Zellen durch zu starke Karyorrhexis sämtlich verändert. Fibrin dabei nur in einzelnen Alveolen und in den stärksten veränderten nicht zu finden. Letztere zeigen in ihrer Wandung ungewöhnliche Verschlüsse der Capillaren, enthalten kein Blut, nur Reste von Endothelien, denen große hyaline, zum Teil auch fädige und schollige fibrinoide Massen anliegen. Dabei scheint das Capillarröhrechen stark aufgetrieben, oft wie varikös, und zwar stärker deformiert als bei stärksten Graden der Stauungslungen. Die Capillaren enthalten so auf weite Strecken weder rote noch weiße Blutkörperchen. Bakterien sind in diesem Bezirk nicht nachweisbar, dagegen in dem außen anschließenden Gewebsabschnitt mit gewöhnlicheren pneumonischen Veränderungen sind sie in großer Zahl vorhanden. Es sind Pneumokokken, welche offenbar noch postmortal angereichert sind. Am Rande des eigenartig blutleeren Bezirkes mit der fibrinoiden Veränderung der Capillaren findet sich eine starke Mobilisierung von Histocyten, besonders in den interlobulären Septen. Hier finden sich plasmagefüllte oder nur wenig rote Blutkörperchen enthaltende Capillaren mit starkem, das Interstitium erfüllendem Ödem. In präcapillaren Gefäßen findet sich eine Ablösung von Endothelien, die teils frei in der Lichtung flottieren, teils krümelige Veränderungen und Farbumschläge aufweisen. Auch festsitzende Endothelien zeigen letzteres. Es handelt sich sicher nicht um einen Infarkt, es fehlt jede Andeutung von Blutungen in Alveolen und in den nichtnekrotischen Teilen bieten die Capillaren den gewöhnlichen Anblick dar. Offenbar hängen die beschriebenen Veränderungen mit entsprechenden der zuführenden Arterien zusammen, denn im Mittelpunkt des nekrotischen Bezirkes fand sich eine sehr weite, offenbar gedehnte, von lockeren Erythrocytenklumpen teilweise erfüllte Arterie mit zelliger Wucherung über der Intima, nekrotischen Intimastellen ohne Thromben und teilweise mangelnder Kernfärbung in der Media. Ihre Verfolgung in die feineren Äste ergibt Verstärkungen der Wandnekrose und die Füllung der Lichtung mit offenbar gestocktem Blut (schwache Fibrinstreifen zwischen den Erythrocyten). An einer einzigen Stelle fand sich eine Unterbrechung der Wand mit Blutung in die Umgebung. Auch hier im Gebiet der erkrankten Arterien keine Bakterien nachweisbar.

Von den mikroskopischen Befunden dieses Falles sind nur diejenigen hervorgehoben worden, welche für seine Zugehörigkeit zum Rheumatismus beweisend oder im Rahmen der rheumatischen Veränderungen ungewöhnlich sind. Von letzteren nenne ich nochmal die immerhin nicht ganz seltenen, aber in solcher Zahl doch nicht häufig gesehenen streifigen Schwielen der Adventitia der Pulmonalis, die endophlebischen Veränderungen von Leber- und Nierenvenen, die ganz auffällige und in solcher Stärke von mir noch nicht beobachtete, nicht im Sinne einer Narbe zu deutende Vergrößerung des *Glissonschen* Bindegewebes der Leber, eine geringere solche des Nierenbindegewebes, sowie die schon für das bloße Auge auffällige Art der Entzündung des rechten Lungenoberlappens mit umschriebenen kleinen Pleuranekrosen. Sie mag deshalb erwähnt sein, weil die croupöse Pneumonie von *Lauche* ganz allgemein als eine allergisch-hyperergische Entzündung aufgefaßt worden ist. Für die typische croupöse Pneumonie schlechthin kann ich ihm darin nicht beistimmen, kurz gefaßt deshalb, weil wesentliche Teilerscheinungen der sicheren anaphylaktischen Entzündungen dabei fehlen und die histologischen Veränderungen sich aus der Virulenz der Erreger allein erklären lassen dürften. Im vorliegenden Falle allerdings sind die Sperrung größerer Capillargebiete mit hyalinen Thromben und die massiven Nekrosen bis zur Pleura eher geeignet, als eine lokale anaphylaktische Lungenentzündung gedeutet zu werden, zumal ein Nachweis von Bakterien nicht gelang. Aber hier handelt es sich ja um eine Teilerscheinung einer allgemeinen rheumatischen Erkrankung.

Außerdem erscheint die Verquellung der Capillarwand, ihre Beteiligung an der Nekrose, die auffällige akute Nekrose des gesamten zelligen Exsudats der Pneumonie ungewöhnlich, wenn auch zuzugeben ist, daß ähnliche Capillarveränderungen auch sonst in pneumonisch verdichteten Lungenstellen vorkommen.

Die beschriebenen Veränderungen des Lungengewebes stehen ganz offenbar mit der als akute rheumatische Arteriitis pulmonalis zu bezeichnenden Erkrankung kleiner Arterien und den als gleichartig aufzufassenden Capillarerkrankungen in Zusammenhang. Es ist gerade lehrreich, zu sehen, wie ein und dieselbe Giftwirkung die Arterien und das Capillarsystem verletzt. Die Annahme, daß es nicht dieselbe Reaktion auf die gleiche Schädigung sei, sondern daß die Capillarveränderungen Folge der Entzündung der zugehörigen Arterie seien, hat weniger Wahrscheinlichkeit für sich. Bei der Umschau nach etwaigen Beschreibungen von rheumatischen Veränderungen der Lungen stieß ich auf eine Mitteilung von *Naiish*, nach welcher nicht selten in jugendlichem Alter eigenartige Lungenentzündungen (neben sicheren rheumatischen Veränderungen des Herzens) vorkommen; sie sollen sich klinisch durch monatelange Verdichtungen, besonders in basalen Teilen des Unterlappens, mit Vorliebe links, anatomisch durch radiergummiartige Festigkeit, blaß-purpurrote, glatte Schnittfläche, ausgebreitete Luftleere, mikroskopisch durch Enge der Alveolen, Erfüllung ihrer Lichtungen und ihrer verbreiterten Septen mit Zellen und durch Wucherung der Capillarendothelien auszeichnen. Nach den Abbildungen kann ich mich nicht davon überzeugen, daß etwas Eigenartiges oder Unbekanntes vorläge; insbesondere sind keine spezifisch rheumatischen Veränderungen erkennbar. Über

die Beschaffenheit der größeren Arterien ist nichts gesagt. Über den Pulmonalisstamm gibt es Angaben von rheumatischer Erkrankung, zum Teil in der oben in meinem Fall beschriebenen Art. Nach den Schilderungen von *Cellini* und von *Chiari* war aber nur der Pulmonalisstamm an seiner Wurzel beteiligt; *Chiari* sah außer der (nicht seltenen) rheumatischen Entzündung der Adventitia auch Entzündungsherde der Media und Nekrosen ihrer Muskelzellen.

Fall 2.

52-jähriger höherer Beamter. Tod nach unklarem Krankheitsverlauf mit subakuter Arthritis des linken Schulter- und Handgelenkes an Herdentzündung des rechten Lungenunterlappens. Im Januar 1931 mit Gelenkbeschwerden erkrankt, die sich bis zur Versteifung des linken Schultergelenkes verstärkten. Im Juni encephalitische Erscheinungen und eine der *Korsakoffschen* Krankheit ähnliche psychische Störung. Körpertemperaturen wechselten beträchtlich. Zuweilen leichte Gelbsucht der Skleren. Rachenring gerötet, Mattigkeit und Abgeschlagenheit, Schmerzen in der Herzgegend und Stiche in der linken Brusthälfte. Schließlich Hinzutreten einer Furunkulose. Im Harn weder Zucker noch Eiweiß. *Sektion* (Sektions-Nr. 892/31). Eine makroskopisch und mikroskopisch eigenartige, auf die klinisch angeschuldigten Gelenke beschränkte Entzündung, die man am besten als *Polyarthritis chronica vasculosa* bezeichnen könnte. Im Inneren des linken Schultergelenkes bereits leichte Verwachsungen. Freier Erguß nirgends in den Gelenken. Knorpel überall unversehrt, bis auf eine leichte Auszackung des Gelenkknorpelrandes in der linken Schulter. Gelenkkapsel im rechten Schultergelenk von fleckiger bunter Beschaffenheit bei ganz klarer Gelenkflüssigkeit. Ein Teil der linken Zwischenwirbelgelenke an der Halswirbelsäule mit ungewöhnlicher Rötung der Gelenkkapsel. Knochenhaut über den Scheitelbeinen an symmetrischen Stellen mit zwei pannusartigen rötlichen Verdickungen.

Die *mikroskopische Untersuchung* von *Nerven*, *Rückenmark* und *großen Teilen des Gehirns* ergab nichts Krankhaftes. Eigenartig der Befund im Bereich der Adventitia innerhalb des Herzbeutels: Das sonst sehr lockere Fettgewebe dasselbst war eigenartig warzig und starr. Mikroskopisch dasselbst der Herzbeutel fleckig-fibrinös entzündet. Das Perikardepithel vielschichtig, die Adventitia der Aorta zum Teil von Eosinophilen, zum Teil von kleinen Rundzellen durchsetzt. Die Zellansammlungen erinnerten entfernt an rheumatische, aber Knötchenbildungen fehlten. Da und dort Blutungen. Hier wie in den Gelenkmembranen der auffallendste Befund die Vermehrung dünnwandiger Capillaren, ähnlich einer Pachymeningitis interna vasculosa (Abb. 4). Sowohl in der Adventitia der Aorta als in den Gelenkmembranen die Bindegewebsbündel verquollen, stark mit Eosin färbbar. Hier und dort frische Blutungen in der Gelenkmembran des linken Schultergelenkes, ferner sowohl im Bindegewebe als auch in Gefäßwänden Nekrosen, zuweilen mit Blutplättchenthromben.

Die Untersuchung zahlreicher anderer Organe, auch vieler Arterien ergab außer hochgradigen Verquellungen mit Homogenisierung der Wandung kleiner Milzarterien, zuweilen mit Unterbrechung der *Elastica interna* und einer abgelautenen Myokarditis mit feinen Narben sowie einfacher Endokardsklerose nichts Besonderes. *Herzblut* keimfrei.

In diesem Falle darf man wohl nach den klinischen Zeichen und ihrer Bestätigung bei der Sektion von einer Polyarthritis sprechen. Aber der makroskopische wie der mikroskopische Befund wichen von dem üblichen Bild ab: er beschränkte sich auf eine trockene Rötung der Gelenkmembranen und ein gleiches Bild bot der Herzbeutel über den großen Gefäßstämmen. Histologisch fiel am meisten die ungewöhnlich

große Zahl stark blutüberfüllter Capillaren auf; sie dürfen wohl auch als tatsächlich vermehrt bezeichnet werden. Sonst aber traten die üblichen Entzündungszeichen zurück, nur stellenweise stieß man auf Rundzelleninfiltrate; rheumatoide Zellansammlungen fanden sich spärlich am Herzbeutel, Knötchen fehlten aber sowohl hier als auch im Herzen, sowie in den Gelenkmembranen. Die pannusartigen Verdickungen der Galea des Schädels sind der mikroskopischen Untersuchung leider verlorengegangen.

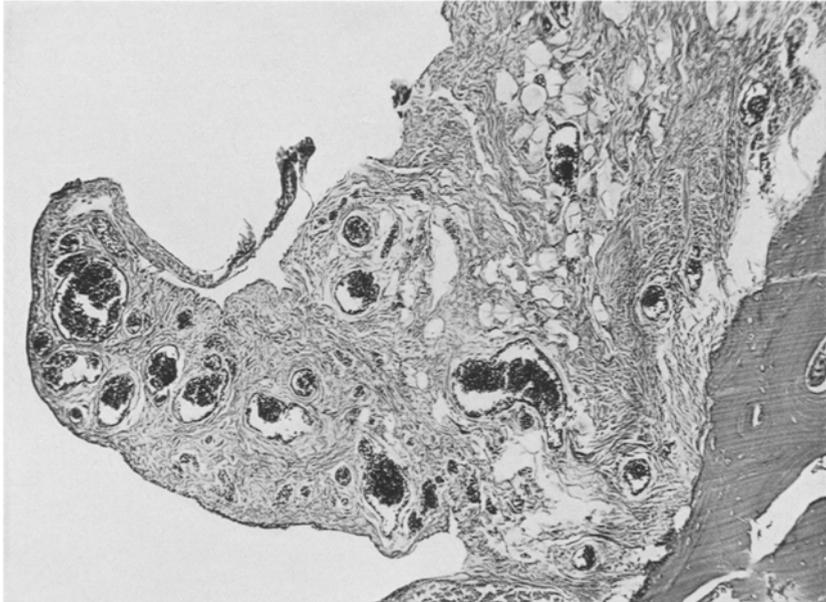


Abb. 4. Hochgradige, nichtexsudative Vascularisation von Gelenkmembranen (Halswirbel), Trockene Polyarthritides vasculosa.

Die Schwielen des Myokards können sehr wohl rheumatische gewesen sein. In dieselbe Reihe der Spätveränderungen gehören wohl auch die lockenartig verdichteten Bindegewebsbündel der Adventitia der Aorta und des Herzbeutels. Alles in allem also eine teils abgelaufene, teils abgeschwächte chronische Form der rheumatischen Bindegewebs-erkrankung.

Fall 3.

36jährige Hausfrau, ohne irgendwie bezeichnende Vorgeschichte. 3 Jahre vor dem Tode die Gebärmutter wegen Gewächs operativ entfernt; seit einigen Monaten nach den Seiten und in den Rücken ausstrahlende Schmerzen im Leib. Erst vor 4 Tagen Anschwellung des Leibes: rasche Zunahme des Ergusses. Durch Punktion 6 Liter abgelassen, dann nach einigen Tagen die *Talmasche* Operation wegen Verdachtes auf hypertrophische Lebercirrhose ausgeführt. 3 Tage später Tod an Herzschwäche.

Noch bei der *Sektion* (Sektions-Nr. 281/22, Jena) bleibt der Fall zunächst unklar. Es fand sich eine allgemeine Blutstauung, Plethora, frische Thrombose der Pfortaderäste, Blutstase in der Leber, gleichmäßige Cyanose des Magendarmkanales und ein Verschuß der Lebervenen (der Befund wird in der Dissertation *Wilhelm Inthorns* noch genauer veröffentlicht).

Die *mikroskopische Untersuchung* einer Anzahl von Organen, auch Milz, Nieren, Knochenmark, Schilddrüse, Trachea und Lunge ergab nichts Bemerkenswertes.

Als wichtigster Befund ist eine sog. *Endophlebitis hepatica obliterans* zu verzeichnen; sie zeigte rezidierte Verstärkungen; der Tod war

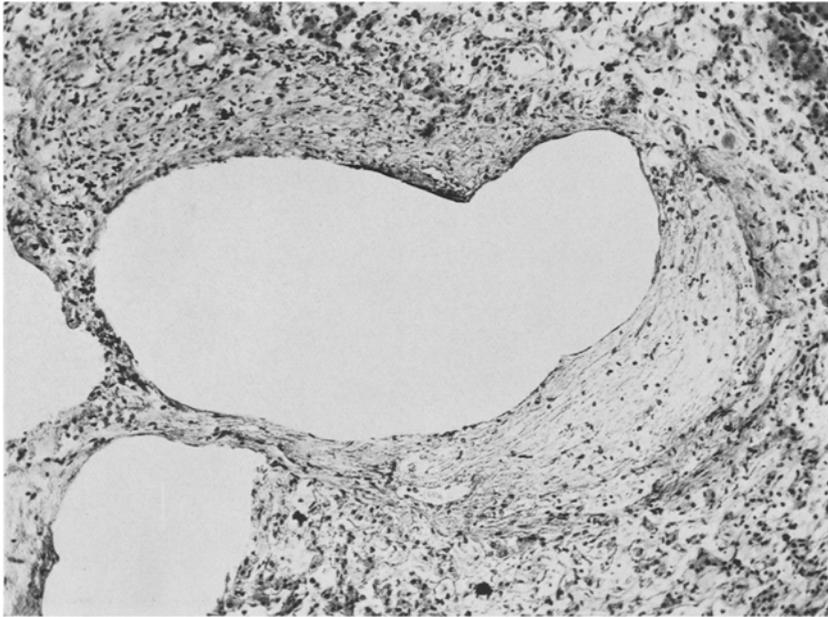


Abb. 5. Frühveränderungen bei Endophlebitis hepatica. Abhebung von Endothelien und endovasculäre Schleierbildung vor der Entstehung von „Intimaknötchen“.

zweifellos durch die zuletzt erfolgte vollkommene Ausschaltung der Leber mit sekundären frischen Thrombosen der Pfortaderäste erfolgt. Während die letzteren als reine Stagnationsthrombosen aufzufassen waren, ergab die mikroskopische Untersuchung der Lebervenen, besonders in der Nähe der Mündungsstellen in die untere Hohlvene frische und ältere entzündliche Verschlüsse. Von diesen interessieren im vorliegenden Zusammenhang nur die frischeren Wandveränderungen; sie bestanden in Ablösungen von Endothelien mit spinnwebartiger, zuerst zarter, dann grobbalkiger Netzbildung (Abb. 5) aus gewucherten Endothelien, zwischen deren Maschen Niederschläge, zum Teil aus feinkörnigem Material, vielleicht Blutplättchen, zum Teil aus eingefangenen roten Blutzellen sich einstellten. Auch unter der Intima beginnende Zellansammlungen

(vgl. Abb. 6 des Falles 3), wandständige Polsterbildungen aus fibrinoiden subendothelialen Massen, sekundäre echte Thrombosen und bindegewebige Verschlüsse fanden sich in buntem Durcheinander.

Im übrigen verweise ich auf die genauere Beschreibung der einzelnen mikroskopischen Befunde in der Dissertation meines Schülers *Inthorn* und auf die Übereinstimmung mit den kürzlich von meinem Schüler *H. Bredt* in diesem Archiv mitgeteilten Frühbefunden bei der

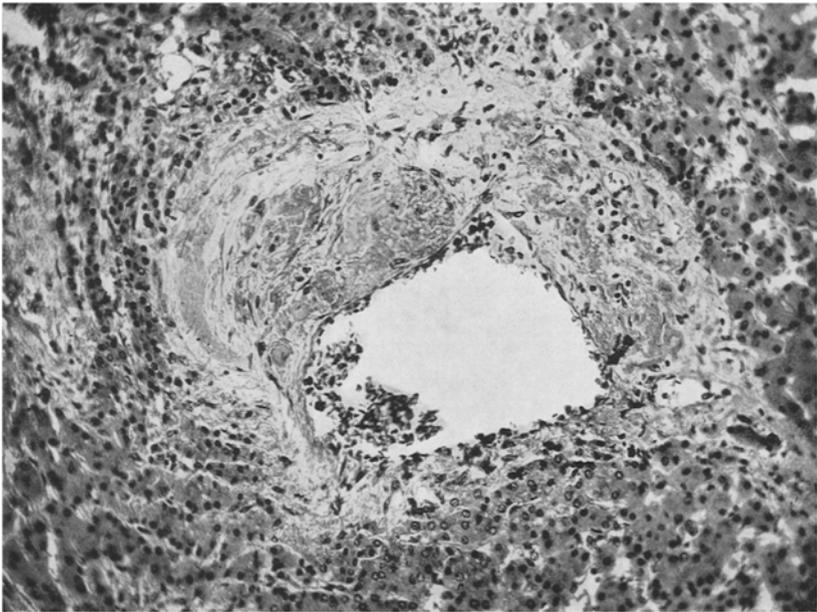


Abb. 6. Wiederholte subendotheliale fibrinoide Ausscheidung; hierdurch bedingte knötchen- und polsterartige Verdickung der Intima. Rheumatoide Verquellung der übrigen Venenwand. Rezidivierende „Endophlebitis hepatica obliterans“.

bisher sog. primären Sklerose der Lungenschlagadern, auf die noch unten zurückzukommen sein wird. Vor allem die Abb. 4, 7, 10 und 12 der Arbeit *Bredt* vermögen das hier Gesagte zu ergänzen.

Eine genaue Durchsicht des Schrifttums über Endophlebitis hepatica obliterans (bisher rund 50 Fälle) ergab, daß der vorliegende Befund meines Wissens seinesgleichen nicht hat. Trotzdem ist er wohl nicht ohne weiteres als Ausnahme zu bezeichnen, sondern verdient vielmehr eine besondere Beachtung, weil der Tod in der größten Mehrzahl der bisher beschriebenen Fälle (soweit sie überhaupt eine nachträgliche Beurteilung erlauben) in einem so fortgeschrittenen Stadium eintrat, daß man die Entstehungsweise der Gefäßverschlüsse nicht verfolgen konnte. Aus diesem Grunde sind bisher die Meinungen über die Natur

der Erkrankung auch sehr geteilt gewesen und die öfter vertretene Ansicht ihrer syphilitischen Ätiologie ist nur schwach, hin und wieder durch die Anamnese, durch andere luische Nebenbefunde und die Neigung, chronische Venenentzündungen überhaupt mit Syphilis in Verbindung zu bringen, besonders wenn gewisse Einzelheiten, wie perivenöse Infiltrate, knötchenartige Zellansammlungen vorhanden waren, gestützt gewesen.

Nun bietet der vorliegende Fall allerdings weder vom klinischen Gesichtspunkte noch vom Gesamtbefund bei der Sektion aus einen sicheren Anhaltspunkt, um ihn unter Rheumatismus einzureihen. Wenn wir trotzdem dazu neigen, so geschieht es wegen der Übereinstimmung der Gefäßveränderungen in histologischer Beziehung mit sicheren Rheumatismusefällen (s. u.) und mit experimentellen Erfahrungen mehrerer Forscher, auf die gleich einzugehen sein wird.

Freilich sehen wir uns mit dieser Deutung in einem Widerspruch mit der oben gegebenen Begriffsbestimmung, nach welcher der Rheumatismus eine multiple, oft weitverbreitete oder sogar systematisierte Mesenchymerkrankung ist. Bei unserer Kranken hat aber die mikroskopische Untersuchung einer Reihe von Organen (von mir freilich schon vor 10 Jahren durchgeführt!) nichts dergleichen ergeben. Blicke also, wenn man abgeneigt ist, einen lokalen Venenrheumatismus der Leber zuzugeben, die Möglichkeit, vielleicht eine gleichartige allergische Venenentzündung anzunehmen.

Sind wenigstens zu dieser allgemeiner gehaltenen Annahme die vorgefundenen Gefäßwandveränderungen eigenartig genug? Bedenklich könnte die Tatsache erscheinen, daß sie mit rein lokalen Gefäßveränderungen des Schrifttums übereinstimmen, für welche die Auffassung einer allergischen Gefäßwandreaktion sich bisher nicht nötig gemacht hat. Zuerst hat *Masson* an Hämorrhoidalvenen, dann *F. Henschen* an den polypösen Karunkeln der Urethra, sowie an anderen infizierten Venenplexus, wie solchen von Polypen, ganz gleiche Befunde erhoben. In unserem Falle von Endophlebitis hepatica handelt es sich zwar auch um lokale Prozesse; bemerkenswerterweise war aber die Leber selbst nicht primär entzündet und wenn in den Beispielen von *Masson* und *Henschen* der Gedanke naheliegt, daß dort von außen auf die Venenwand übergreifende Entzündungsvorgänge vorliegen, so muß gerade für unser Beispiel hervorgehoben werden, daß alle mikroskopischen Befunde in den Anfangsstadien der Veränderung für einen von der Intima ausgehenden Prozeß sprechen (Abb. 7); dazu gehören die freien und die gepolsterten Abhebungen der Endothelien. Die ersteren führen dazu, daß einzelne oder zusammenhängende Endothelien sich von der Wand lösen und zu flottieren anfangen. Irgendwo in unmittelbarer Nachbarschaft wird das Endothelhäutchen dabei zerrissen; damit kommen rote Blutkörperchen unter das Endothel. Dieses vermehrt sich zu spinnwebartig durch die Lichtung gespannten Membranen, später zu Zell-

balken, zwischen denen nun Niederschlagsbildungen mit Fibrin und von krümeligen Massen erfolgen, von denen nicht zu entscheiden ist, ob sie Blutplättchen oder Präcipitate aus dem Plasma sind. Auf diese Weise bauen sich in die Gefäßlichtung lockere, oft gestielte und mit dem Blutstrom wachsende und allmählich obturierende „Thromben“ auf. *Masson* nennt sie „intravasculär wachsende Hämangioendotheliome“ und hält sie somit für echte Neubildungen aus „primären endothelialen Wucherungen“; er vergleicht sie mit den papillären Adenomen in cystischen

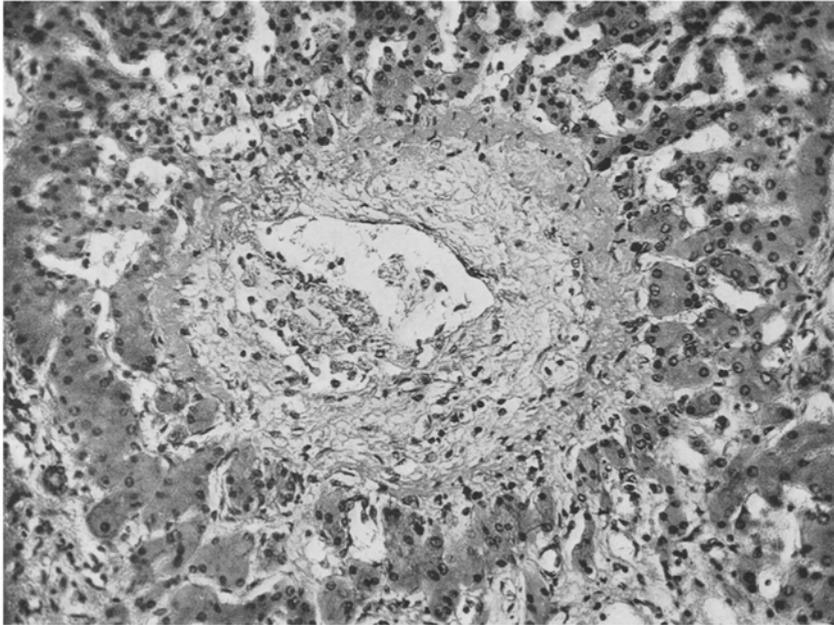


Abb. 7. Frühveränderung bei Endophlebitis hepatica. Aufquellung der Wand mit Abhebung und Loslösung des Endothels. Beginnende Netz- und Niederschlagsbildung.

Milchgängen der Mamma. Mit Recht hat schon *F. Henschen* diese Auffassung von der tumorartigen Natur der „Endothelvegetationen“ abgelehnt. Er erklärt sie als eine besondere Form von entzündlicher Thrombose; auch nach ihm beginnt diese „proliferative thrombopoetische Endovaskulitis“ mit einer Wucherung der Endothelien. Hierin und in einem weiteren Punkte weichen meine Erfahrungen allerdings von denen *Henschens* ab. Als die erste Veränderung der Gefäßwand muß ich, bei dieser Art Venenveränderung wenigstens, die einfache Ablösung der Endothelienschicht ansehen; erst darauf beginnen sie sich zu vermehren; wie in einer Gewebekultur durchziehen sie und überziehen sie schließlich die klumpigen Niederschläge (Abb. 8); teils gehen sie hierbei zugrunde, teils formen sie sich, wie oben gesagt, zu

Balken aus dicht liegenden Spindelzellen um. Man muß annehmen, daß auch viele Endothelien auf diese Weise ganz abreißen und, sofern in dem Gefäßabschnitt noch Blutströmung herrscht (darüber sind Zweifel berechtigt), abgeschwemmt werden. So vorsichtig man am Leichenmaterial mit der Diagnose der intravital entstandenen Entblößung der Intima von Endothelien sein muß, so auffällig war in diesem und in den weiteren mitzuteilenden verwandten Fällen die oft ungeheuerliche Zahl

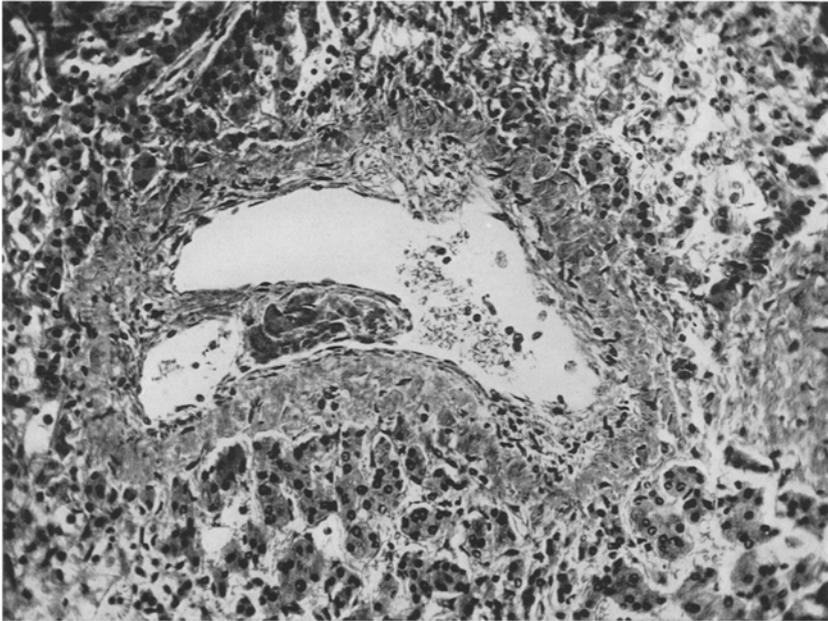


Abb. 8. Venenpolyp bei Endophlebitis hepatica, entstanden durch fibrinoide Niederschlagsbildung zwischen abgehobenen Endothelien, primäre und sekundäre Wucherung von Endothelien; durch letztere überzieht sich der Polyp wieder mit Endothel. Ältere Verquellung der übrigen Venenwand.

zusammengeschobener freier abgelöster Endothelien in peripheren Gefäßen aller Art. Ich halte diesen Vorgang der Lösung der Kittsubstanzen, welche die Endothelien mit ihrer Unterlage und untereinander verbindet, für etwas grundsätzlich Wichtiges und zu der Gruppe der Vorgänge gehörig, die ich an anderer Stelle¹ unter der Bezeichnung Dekollation und Desmolyse gekennzeichnet habe. Im vorliegenden Zusammenhang möchte ich ausdrücklich auf die Verwandtschaft mit den Vorgängen bei der akuten Milzschwellung und bei der „Mobilisation“ der Sternzellen der Leber hinweisen.

¹ Rößle, R.: Verh. 23. Tagg dtsch. path. Ges. Wiesbaden 1928.

Man hat sich immer etwas gescheut, die Abschilferung der Endothelien und ihre Massenansammlung in kleinen Arterien als einen intravitalen Vorgang anzuerkennen, begreiflicherweise, weil der Befund zweifellos in Zusammenhang mit Fäulnis- und Verwesungsvorgängen regelmäßig vorkommt. Das hindert aber nicht, daß er in anderen Fällen, wie den unsrigen, ein bedeutsamer Lebensvorgang ist, daß sich somit dieselbe zweifache Möglichkeit und Schwierigkeit wie in der Frage der trüben Schwellung ergibt. Die Abblätterung der Endothelien von den Gefäßwänden, wie sie bei einer Anzahl schwerer Blutinfekte zu beobachten sind, ist aber zu unterscheiden von der (allerdings häufig gleichzeitig auftretenden) Endothelnekrose. Für Streptokokkeninfektionen haben *Siegmund* und *G. Herzog*, für Flecktyphus u. a. *Dawydowski* und *Bauer* („desquamative Endarteriitis“) auf Endothelablösungen als intravitale Ereignisse hingewiesen; *v. Glahns* und *Pappenheims* Befunde, wie meine eigenen (s. u.) sprechen dafür, daß wir hier für rheumatische Vaskulitis einen Vorgang zentraler Bedeutung vor uns haben.

Eine Abart dieser intravitale Endothelablösung, welche von *Masson* und von *Henschen* bei ihren Objekten anscheinend nicht angetroffen wurde, sich aber in meinen Fällen öfter fand, macht eher den Eindruck einer lokalen primären Endothelwucherung (vgl. Abb. 16 des Falles 4). Man findet dabei einen lockeren vielzeiligen Besatz aufgerichteter und schwach zusammenhängender Endothelzellen, die sich nicht von der Wand und nur wenig voneinander ablösen; die Grenzen dieser gewucherten Endothelschicht nach innen und außen sind unscharfe, die subendotheliale Intima ist jedenfalls auch aufgelockert. Diese Art verdient noch eher die Bezeichnung „Endovasculitis proliferans“. Mit Organisationsvorgängen oder von äußeren Wandschichten herkommenden Zellinfiltrationen hat der Vorgang gar nichts zu tun. Er ist lediglich eine Modifikation der vorigen und beruht auf einer geringeren Dekollation der zur Vermehrung gereizten Endothelien.

Eine zweite Hauptform der Anfangsstufen dieser eigenartigen Gefäßwandveränderungen, die uns ebenfalls in den weiteren Fällen begegnen wird, ist folgende: Ohne primäre flottierende Ablösung des Endothels erfährt dieses eine buckelige Unterpolsterung mit einer stark eosinrot gefärbten Masse; offenbar handelt es sich teils um eine lokale Verquellung der lamellosen oder faserigen Anteile der Grundhäutchen, wie ich aus den analogen Veränderungen der Blutcapillaren der Lunge (vgl. oben Fall 1) und der Glomerulusschlingen (s. u.) schließen möchte; nur ist es bei sehr klobiger Abhebung des Endothels fraglich, ob eine lokale Quellung soweit führen kann und ob nicht vielmehr ein zweiter Vorgang dazu kommt, nämlich eine Einpressung und Niederschlagsbildung von Blutplasma infolge der Dekollation der Endothelverklüftung; mechanisch würde der Vorgang den Wegen der Gefäßwandernährung folgen und der von *Aschoff* u. a. angenommenen Plasmaeinfutung bei der Lipoid-

fleckung in der beginnenden Atherosklerose entsprechen. Ich habe aber bis jetzt bei diesem Vorgang mit Fettfärbungen kein positives Ergebnis gehabt (ebensowenig als es bei dem Frühstadium der Arteriosklerose der Fall sein muß). In größerer Form entstehen knötchenförmige Buckelbildungen der Intima durch fibrinoide Veränderung des subendothelialen Bindegewebes der Intima, ein Vorgang, der sehr an die jüngsten Formen der Endocarditis valvularis rheumatica erinnert. Hier wie dort ist somit der Ausdruck „thrombotische Auflagerung“ unangebracht.

Um in diesem Zusammenhang nochmals auf die auch eosinfärbbaren, aber etwas anders geformten Massen einzugehen, welche in der Gefäßlichtung zwischen den abgehobenen Endothelien eingefangen werden, so meint *Henschen*, daß es sich dabei um Fibrin handele, das aus eingeschlossenen roten Blutkörperchen entstehe. Sie sollen zu jenen eigenartigen globulösen Massen zusammensintern, welche jene endovaskulären Blutpolypen zusammensetzen und von Endothelien überzogen und durchzogen sind; dabei sollen die Erythrocyten ihr Hämoglobin verlieren. Mir scheint richtig, daß rote Blutkörperchen einzeln mit eingeschlossen und entfärbt werden; jedoch möchte ich bezweifeln, daß sie das Hauptmaterial für die hyalinen Klumpen liefern, weil bei den ersten Anfängen des Vorgangs die Erythrocyten oft abwesend sind (vgl. Abb. 7, S. 795). Übrigens will *Henschen* die Mitbeteiligung des Blutplasmas nicht ausschließen.

Soviel über die formale Entstehung der eigenartigen Blutpfropfe. Welches sind ihre Entstehungsbedingungen? Sind es nur lokale, wie die Beispiele von *Masson* und *Henschen* glauben machen können? *Henschen* selbst verweist auf gleiche Vorkommnisse bei bestimmten Allgemeininfektionen, unter anderem auf die spontanen und experimentellen Colibacillosen. Vor allem sind es die zuerst von *Siegmund* beschriebenen intimalen Knötchenbildungen an Lebervenen, die hier um so mehr zum Vergleich heranzuziehen sind, weil sie nicht nur morphologisch, sondern auch in bezug auf den Körperort mit meinem Fall von Endophlebitis hepatica übereinstimmen. *Siegmund* hat seine sog. Intima-granulome an Lebervenen von Kaninchen durch wiederholte Colibacilleneinspritzungen erhalten und verweist dabei, wie ich nachträglich sehe, ausdrücklich auch auf entsprechende Vorkommnisse bei menschlichen Allgemeininfektionen. Er macht ferner darauf aufmerksam, daß es sich bei seinen „Fibrinwärtchen“ der Intima um eine besondere Art von Blutpfropfbildungen handelt, die mit den gewöhnlichen Thromben wenig gemeinsam haben und auf „bestimmten Infektionsverhältnissen mit abgestuften Giftwirkungen der durchseuchenden Keime“ beruhen. Ich habe bereits am angeführten Orte die Erklärung hierfür in der allgemeinen biologischen Regel zu geben versucht, daß der sensibilisierte Organismus die antigenen Fremdkörper durch eigenartige, der Entzündung zugehörige Immediatreaktionen zu fixieren und zu isolieren vermag. Damit gehören

auch diese örtlichen Gefäßreaktionen zur hyperergischen anaphylaktischen Entzündung. Gestützt wird diese Meinung sehr wesentlich durch die bereits kurz angeführten Versuche *Klinges*, dem es gelungen ist, mit schwach dosierten Reinjektionen ins Gelenk bei stark sensibilisierten Tieren nicht nur an Ort und Stelle im Bindegewebe und an den Gefäßen der Gelenkumgebung die allergisch verstärkte Entzündung mit rheumatismustypischen Veränderungen zu erzielen, sondern gleiche Veränderungen, offenbar durch Verschleppung des antigenen körperfremden Eiweißes, als Fernwirkungen im Bereich der Blutstromufer, z. B. am Endokard, an Milzvenen, im Myokard usw.

Die Schlußfolgerung, welche für die lokalen Formen der Endothel-
polyphen (*Masson, F. Henschen*) mit Vorsicht zu ziehen wäre, ist die, daß sie einer lokalen Überempfindlichkeit des Gefäßgewebes an den betreffenden Orten ihre Entstehung verdanken könnten. Es bedürfte hierzu vermutlich nicht unbedingt einer spezifischen Sensibilisierung. Wir kommen auf diese Frage zurück, wenn wir die übrigen Fälle von Gefäßveränderungen, die morphologisch eine zusammengehörige Klasse hyperergischer Gefäßwandentzündungen in unserem Sinne zu bilden scheinen, besprochen haben werden. Hier zu unserem Falle von Endophlebitis hepatica obliterans nur noch soviel: ein Hinweis für seine Zugehörigkeit zu allergischen oder rheumatoiden Gefäßwanderingkrankungen ergibt sich aus der Übereinstimmung des Orts und der Art der Veränderungen mit experimentellen Ergebnissen über Beteiligung der Lebervenen an allergischen Gewebsreaktionen und mit den gleichen Befunden bei echten rheumatischen Allgemeinerkrankungen (vgl. den Leberbefund in unserem Fall 1). Wie in anderen Fällen von rheumatischen Gewebsveränderungen war der Versuch, Erreger in den jüngsten Venenveränderungen zu finden, vergeblich. Es bleibt also nur die morphologische Analogie und die Tatsache, daß die Leber ein ausgesprochenes Shockorgan ist und daß infolgedessen Beteiligungen ihres Gefäß-, im besonderen ihres Venensystems an allergischen (hyperergischen) Reaktionen nicht unwahrscheinlich sind. In diesem Sinne sprechen auch die Befunde unseres nächsten, 4. Falles, welcher einen *Grenzfall von sog. Periarteritis nodosa* mit schwerer, zum Teil nekrotisierender Vaskulitis, besonders derjenigen Organe darstellt, welche mit Immunitätsvorgängen und mit der Vernichtung und Ausscheidung von Giften zu tun haben. Hier werden wir wiederum einer Phlebitis hepatica, diesmal als Nebenbefund, begegnen.

Fall 4.

44jähriger Kaufmann. Während des Krieges schwere Gonorrhoe mit Strikturen und Anurie. Im Anschluß an eine Erkältung im September 1931 Gelenksbeschwerden, die sich zu einem septischen Krankheitsbild mit hohem Fieber steigerten. Pyodermie, Abszesse am linken Oberlid, Übergreifen der Eiterung auf die Hornhaut, so daß der Augapfel im Oktober 1931 entfernt wurde. Vorübergehende Besserung, auch der Körpertemperaturen. Verschwinden der Gelenk-

schmerzen und des septischen Ikterus. 4 Wochen später Absceß im linken äußeren Augenwinkel, der sich bis vor das linke Ohr vergrößerte. Im April Erkrankung mit starken Kopfschmerzen. Vorübergehender Verdacht auf Hirnabsceß. Rechtsseitige Ohreiterung. Geringe eitrig Rhinitis. Im Röntgenbild Verschattung beider Kieferhöhlen, der Siebbeinzellen und der Stirnhöhle. Blutbild: 4,6 Millionen rote, 9230 weiße Blutzellen, 5,5% Eosinophile, 8,5% Stabkernige, 69,5% Segmentierte, 14% Lymphocyten, 2,5% Monocyten. Am 3. 6. Antrotomie. Eiter in der Warzenfortsatzspitze, auch in den perisinuösen Zellen Eiter (in Kultur steril). 2 Tage später starke Gelenkschmerzen, leichter Ikterus, Ansteigen des Fiebers. Im weiteren Verlauf die Gelenkschmerzen im Vordergrund des Krankheitsbildes. Schluckbeschwerden, Stomatitis mit Schleimhautblutungen am Zahnfleisch und am Gaumen sowie vereinzelte Hautblutungen. Schnelle Entwicklung einer Zahnfleischgangrän, Durchfall, unveränderte Gelenkschmerzen. Im Blutbild weiterhin Leukocytose mit Eosinophilie, Thrombocytose. Tod unter Kräftezerfall.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Sektions-Nr. 724/32). Eigenartige chronische Sepsis mit schwersten arteriitischen Veränderungen. Hierdurch bedingte multiple Lebernekrosen, mit thrombotischer Verstopfung kleiner Arterien und Venen. Ausgedehnte Nekrosen der stark geschwollenen und teilweise erweichten Milz, infarktähnliche anämische und hämorrhagische Nekrosen des unteren Poles der linken Niere bei wahrscheinlich gleichzeitig vorhandener leichter hämorrhagischer Nephritis. Myokarditis. Infarktartige, teils hämorrhagische, teils anämische knotenförmige Herde der Lungen. Nekrotisierende hämorrhagische ulceröse Glossitis und Stomatitis. Polypöse und nekrotisierende Entzündung der Nebenhöhlen, besonders eitrig Entzündung der Siebbeinzellen. Nekrotisierende Oesophagitis, Jejunitis, Ileitis, Typhlitis, geringere Colitis und Proktitis. Zeichen früher vorgenommener Enukleation des linken Auges. Zeichen jüngst vorgenommener rechtsseitiger Antrotomie. Geringe örtliche Eiterungen der Wunden: chronische solche im Bereich der linken Augenhöhle. Nekrotisierende Laryngitis und Tracheitis. Nekrotisierende Urethritis, Striktur der Pars prostatica. Mesaortitis (luica?). Hirnswellung. Entfettung der Nebennieren. Blutungen der Haut und der linken Ohrmuschel. Verkalkung mesenterialer Lymphdrüsen.

Bakteriologische Untersuchungen. Abstrich der Meningen: Streptokokken. Kultur aus Milz steril. Kultur aus Leichenblut: Staphylococcus aureus.

Aus dem ausführlichen Befundbericht. Starke blaurote Totenflecke, sonst Haut blaß und fahlgelb. Muskulatur dunkelbraunrot, etwas trocken. Im Bauchraum 350 ccm trüber braunroter Erguß. Bauchfell überall glatt und ohne Belag, nur an einigen Stellen mit mißfarbenen, fibrinartigen abziehbaren Belägen über zusammengezogenen wie eingeeengten Stellen des Ileums. Kopf des Blinddarms fast blau-schwarz verfärbt, derb anzufühlen, zusammengezogen. Hier und dort das Gekröse gelb bis blauviolett, in Keilform gegen den Darm hin verändert. In den Brustfellräumen kein Erguß. Leichengerinnsel fehlen fast ganz. Herzbeutel und Herzklappen unverändert, bis auf leichte Verwachsungen und Verdickungen der Aortenklappen. Lungengefäße überall mit unversehrter glatter Innenhaut. Lymphknoten nicht vergrößert. Rechte Pleura matt. Im rechten Unterlappen ein eigenartiger, fast kugelig, scharf begrenzter derber Knoten von grauweißer Farbe mit zentraler leichter Erweichung. Knotige Unebenheiten der Brustorta und zahlreiche narbige Einziehungen der Innenwand. Hohlvenen, Halsvenen und Halsschlagadern o. B. Milz 20×6×12 cm, verwachsen, fest, an der Oberfläche

stark gelb bis violett gefleckt. Auf der Schnittfläche teilweise wie eitrig erweicht, teilweise glatt, graugelb bis violettrotgefleckt. Milzvene und -arterie o. B. Leber sehr bunt, glatt, mit braungelben unscharf begrenzten, teilweise gezackten und blauroten bis grünlichen Herden. Leberarterien und Pfortader in größeren Ästen unverändert, kleinere oft verstopft durch etwa stecknadelkopfgröße, etwas vorstehende Pfröpfe, desgleichen Lebervenen. Zuweilen sind aus den kleineren Gefäßen gelblich-weißliche Massen ausdrückbar. Venen und Schlagadern des Gekröses sowie die Bauchorta unverändert. Knochenmark in den Schaftknochen

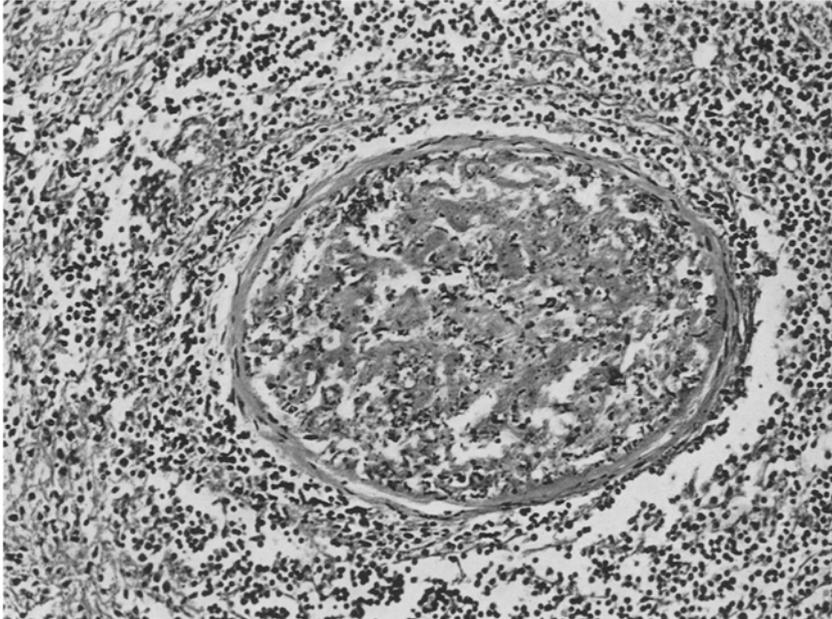


Abb. 9. Frühzeitig zerfallende Thrombose nach nekrotisierender Intimaveränderung in Follikelarterie der Milz. Zeiß Obj. 16 mm, Okular 6 ×, Balgauszug 65 cm.

braun, weich. Die verschiedenen geöffneten Gelenke o. B. (Knie, Schulter, Ellenbogengelenk), nur an einzelnen Stellen finden sich die Gefäßbäumchen der Gelenkhäute stark blutgefüllt.

Mikroskopische Untersuchung. Milz: Größere Teile des Gewebes abgestorben, die zugehörigen Arterien sind durch Blutpfropfe verschlossen, dabei die Intima, zum Teil auch die übrige Wand, abgestorben oder zellig infiltriert. Die Pfröpfe der Lichtung bestehen aus krümeligen, offenbar zerfallenen Niederschlägen und Resten von länglichen Endothelzellen, mit einzelnen eosinophilen Zellen gemengt (Abb. 9). Fibrin ist nur in solchen, wo auch rote Blutkörperchen eingeschlossen sind. Sonst zeigen die Arterien Aufsplitterung der Wand, nekrotische Media mit zerfallenden Kernen. Besonders stark sind die Follikelarterien samt den angrenzenden Teilen der Follikel verändert, es sind oft nur Reste der Gefäßwand und das benachbarte Gerüst der Follikel mit geronnenen Plasmamassen übrig (Abb. 10). Auch von der Pulpa bleibt oft nur der Gerüstschwamm mit seinen Belegzellen übrig, während der Inhalt der Räume kernlos geworden ist. Auch an den größeren Arterien und Venen sind Absterbevorgänge mit Zellinfiltraten in der Wand und

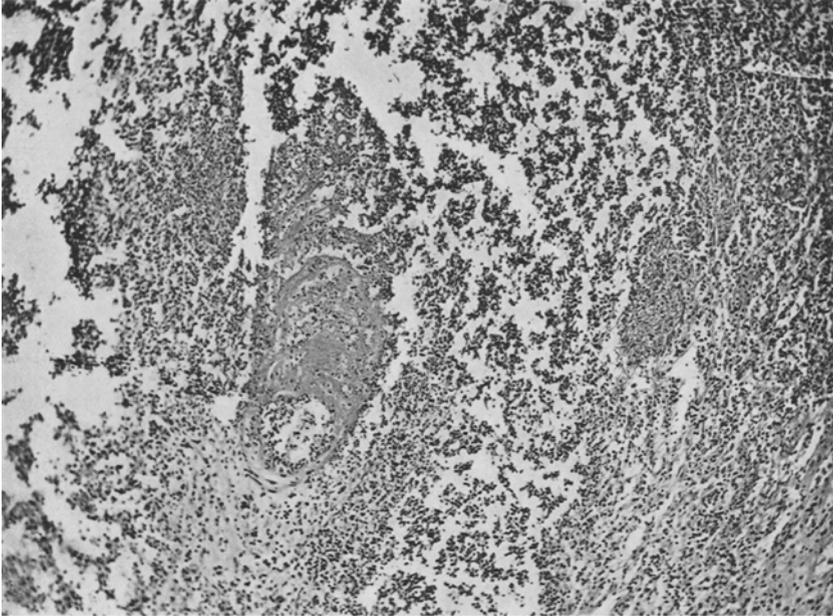


Abb. 10. Nekrotisierende Arteriitis von Follikelarterien mit Erweichung des Follikels sowie produktiver Periarteriitis.

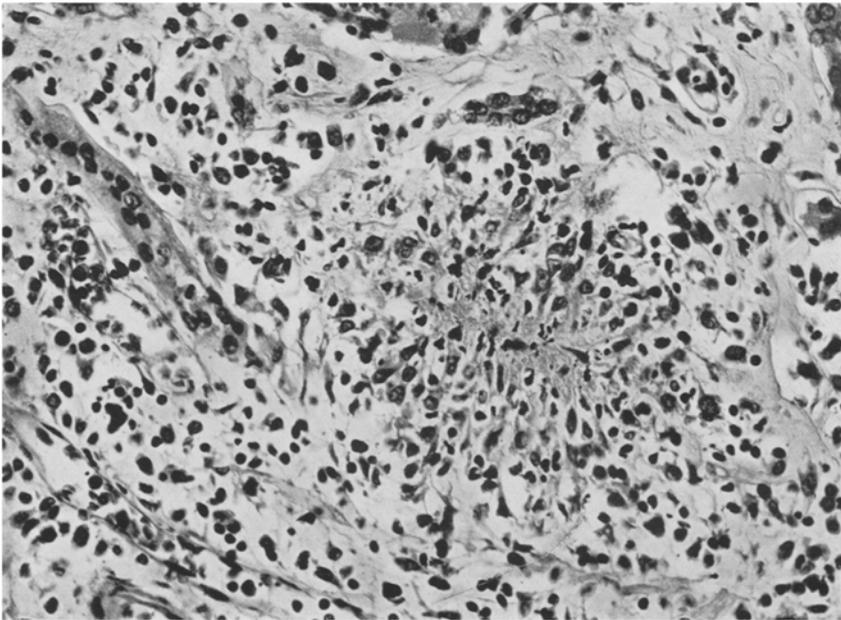


Abb. 11. Miliars rheumatisches Granulom des Nierenmarks bei schwerster, sonst nekrotisierender Arteriitis und Periarteriitis.

deren Umgebung, frische und ältere Pfröpfe nach Art der fibrinoiden Intimaknötchen. Häufig beschränkt sich die Veränderung auf die Bildung lockerer Zellnetze, wahrscheinlich größtenteils im Bereich früherer Gefäßlichtungen. Die Elasticafärbungen ergeben oft halbringartige oder totale Zerstörung der faserigen Wandteile. Die größeren Milzgewebsnekrosen hängen ohne Zweifel mit den thromboarteriitischen Veränderungen zusammen.

Nieren. Große, eigenartig gestaltete Venenpfröpfe nach Art der oben geschilderten, aus krümeligen Massen und endothelialen Zellen zusammengesetzte Lichtungsverschlüsse, in kleinen Venen subintimale Zellpolsterbildungen. Größere Arterien meist frei von Veränderungen. Kleine Arterien und Präcapillaren zeigen häufig

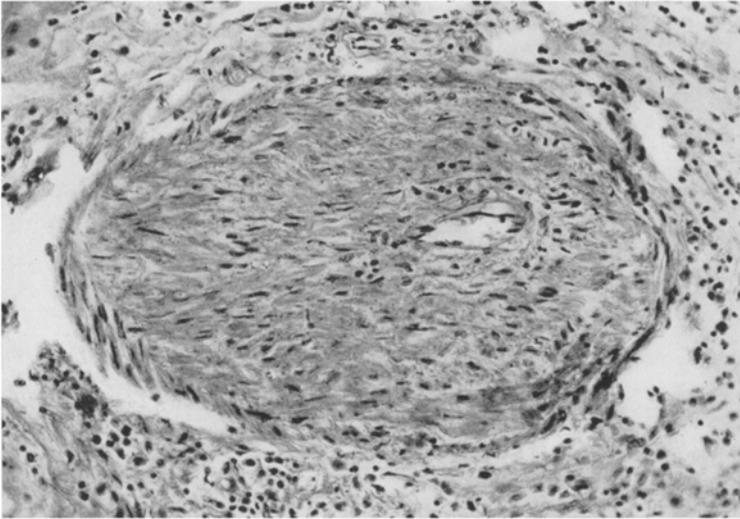


Abb. 12. Muskulär ausgeheilte Arteritis einer kleinen Lungenarterie. Ausgedehnter Schwund der Media, vikariierender (?) Einbau glatter Muskulatur in die hyperplastische Intima. Vergr. Zeiß-Photookular 6 \times , Obj. 20 mm, Auszug 55 cm.

dieselbe Art von Pfropfbildung oder nur subendotheliale fibrinoide Ablagerungen, welche die Intima buckeln und mit denen zuweilen rote Blutkörperchen verbacken sind. Wahrscheinlich im Zusammenhang mit Veränderungen kleiner Markarterien finden sich eigenartige winzige Granulome (Abb. 11): Um feinfädige und körnige nekrotische Zentren sind kranzförmig längliche Zellen gestellt, gewissermaßen Zelldrusen bildend. Das Zentrum dieser Herdchen gibt keine Fibrinfärbung. Zuweilen sind noch keine Zellen herumgebaut. Die Veränderung besteht dann aus winzigen Geflechtern knorrig verunstalteter und homogenisierter Bindegewebsbälkchen. Die Vasa afferentia enthalten oft auffällig viel abgelöste langspindelige Endothelien. Die Glomeruli zeigen teils geblähte blutleere, teils blutüberfüllte erweiterte Schlingen. Zuweilen nehmen die Schlingen dieselbe Beschaffenheit wie die fibrinoiden Massen unter dem Endothel der Präcapillaren an; öfter findet man Capillarnekrosen und vereinzelt Verödung von Schlingengruppen. Im Zwischengewebe findet sich teils hochgradiges Ödem, teils Blutungen und entzündliche Zellinfiltrate mit reichlichen Eosinophilen. In Harnkanälchen findet man ganz feine netzige Niederschläge, welche die Fibrinfärbung geben. Zusammengefaßt handelt es sich um eine schwerste Glomerulonephritis mit akuter und subakuter

Enderarteritis und Endophlebitis. Davon abhängig Massenblutungen ins Gewebe, geringe solche in die Kanälchen und Gewebsnekrosen.

Lunge. Vereinzelt Arterienäste zeigen schwerste nekrotisierende Arteriitis mit und ohne Pfropfbildung; außerdem frische schwächere Arterienveränderungen in Form von Endothelwucherung, Schleierbildung und Ablösung von Endothelien (vgl. Fall 1 und 2) und fibrinoide Verquellungen, von Gefäßverschlüssen abhängige Nekrosen wie in älteren Infarkten, Ödeme, herdförmige Pneumonien. Teilweise Riesenzellbildungen aus Alveolarepithelien. Im einzelnen geht der Gefäßprozeß verschieden vor sich, manchmal unter starker Aufsplitterung der Wandelemente

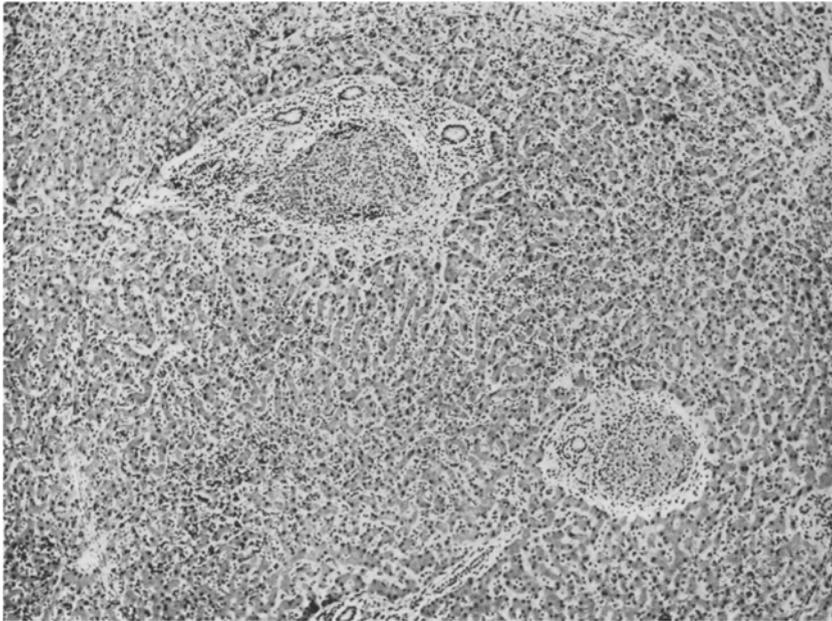


Abb. 13. Akute, fast allgemeine Endophlebitis der feineren Pfortaderäste bei schwerer allgemeiner Vaskulitis nach Art der Periarteritis nodosa.

und Zerstörung der elastischen Fasern oder vorzugsweisem Untergang der Muskelemente. Häufig bleibt dann zwischen *Elastica interna* und *externa* nur eine mit großen Zellen ausgefüllte Lücke. Zuweilen scheint es, als ob mit der Ausheilung die intimale polsterartige Zellwucherung schwierig ausheilte, sogar mit starken Muskelhypertrophien einzelner Gefäßabschnitte (Abb. 12). (Vergl. mit der Abb. 6 der Arbeit *Bredt*, die ich als Anfangsstadium dieses seltsamen Vorganges auffasse.)

Herz. Einzelne feinere Coronararterienäste zeigen unter dem Endothel Zellanhäufungen in der Intima mit auffällig reichlichen eosinophilen Zellen. Auch die herdförmigen interstitiellen Zellansammlungen sind reich an letzteren und zeigen außerdem viele große einkernige Zellen und netzförmig angeordnete geschwollene Spindelzellen, besonders häufig in der Nähe von Venen mit thrombusartigen Verschlüssen.

Leber. In manchen Stücken sämtliche kleinere Pfortaderäste erkrankt; bald teilweise, bald ganz durch Pfropfe verschlossen (Abb. 13), welche meistens keine roten Blutkörperchen enthalten, sondern in der Hauptsache aus krümeligen Massen

bestehen, die von den Netzen endothelartiger Zellen durchzogen sind; nur, wenn die Pfröpfe wie Polypen auf längere Gefäßstrecken frei flottieren, sind sie von Blut umgeben. Seltener Bilder wie bei gewöhnlicher Pylethrombophlebitis, aber mit reichlicher Eosinophilie. Intima häufig allein nekrotisch, häufig erstrecken sich Zeichen des Unterganges tiefer in die Venenwand. Lebervenen ebenfalls sowohl in den tiefen Wandschichten als in der Intima gleichartig verändert. Bald nur ein starkes Ödem der Wand, bald kleine Würzchenbildung nach Art der oben beschriebenen (Seite 792), bald rasenartige Beläge der Intima, zum Teil im Zusammenhang mit subendothelialen Infiltraten. In den Spalträumen der *Glissonschen* Kapsel zahlreiche Wanderzellen, darunter viel eosinophile, diese auch in den Gefäßpolypen. Sie geben positive

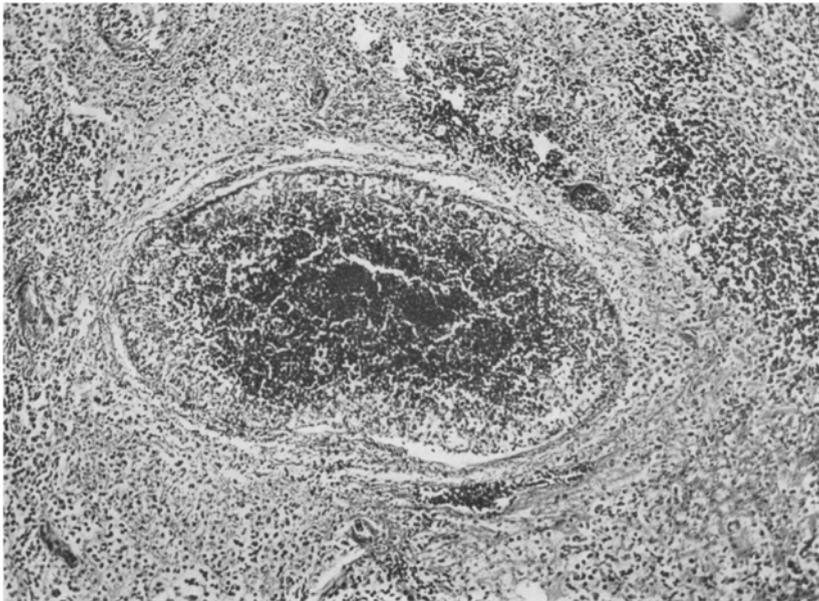


Abb. 14. Akute Thromboarteritis der Tonsillenarterien bei schwerster generalisierter Vaskulitis.

Oxydasereaktion. Sternzellen zum Teil geschwollen. Das Lebergewebe zeigt außer wechselnd starker Dissoziation und mäßigem Ödem auffällig wenig Veränderungen. Arterien meist frei von Veränderungen, desgleichen die in die untere Hohlvene mündenden Hauptlebervenen, mit Ausnahme spärlicher Arterionekrosen und Ödemen der äußeren Venenwandschichten. Im Bindegewebe der Leberwurzel größere rheumatische Granulome nach Art des Rheumatismus nodosus. In einem Hauptast der Leberarterie im selben Schnitt eine einseitige tiefgehende zellige Infiltration der Wand. Eine kleinere Arterie im Lebergewebe schwer verändert im Sinne einer an die produktive Form der Arteriitis nodosa erinnernden Entzündung mit gleichzeitiger zelliger und fibrinös-exsudativer Durchsetzung der Wand, wiederum mit reichlichen eosinophilen Zellen, bröckeliger hyaliner Schollenbildung und kleinzelliger Infiltration der Adventitia.

Verschiedene Stücke des *Darms* (Jejunum, Ileum, Coecum): Herdförmige schwere Arteriitis und Phlebitis, häufig überwiegend ausgesprochene Intimaentzündung in Form von Zellinfiltraten der innersten Schicht mit und ohne Nieder-

schlagsbildungen in der Lichtung. Häufig statt dessen Klümpchen von krümeligem Material in Maschen von abgehobenen Endothelzellen; an anderen Stellen mehr eine Arteriitis nach Art der Periarteriitis nodosa. Blutungen aus Gefäßnekrosen. Eosinophile Zellansammlungen; ausgedehnte Schleimhautnekrosen und Ödem der Submucosa, zuweilen ähnliche Veränderungen bis in die subseröse Schicht.

Knochenmark. Mäßige Hyperplasie, zahlreiche Eosinophile und Riesenzellen, wenig reife Leukocyten, viel Vorstufen derselben.

Haut. Zuweilen in den tiefen Blutgefäßgeflechten schwere Thrombangitis necroticans mit Blutungen.

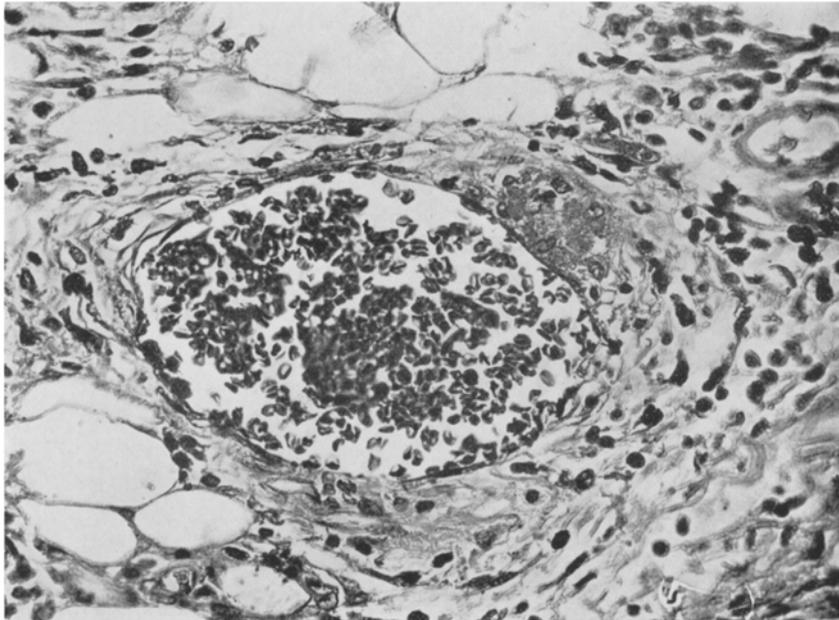


Abb. 15. Subendotheliale Fibrinoidknötchenbildung in adventitieller Präcapillare der Aorta. Zeiß Fluoridsystem 4,5 mm, Photookular 6 ×, Balg 45 cm.

Mandeln. Schwere und tiefe Nekrosen bei völliger Unversehrtheit der benachbarten Schleimdrüsen. Arterien und Venen wie im Darm, dabei alle Stadien von den Polsterbildungen am Endothel über die Gefäßwandnekrose bis zu den endovasculären thrombusartigen Pfropfbildungen, zum Teil auch akute Thromboarteriitis (Abb. 14).

Gelenkkapsel. Nur Ödem, spärliche eosinophile Zellen, keine rheumatischen Bindegewebs- und Gefäßveränderungen.

In der *Aortenadventitia* starke großzellige Entzündung mit zahlreichen Eosinophilen bei außerordentlichem Blutreichthum dicht stehender Capillaren. In einzelnen *Vasa vasorum* subendotheliale fibrinoide Veränderungen (Abb. 15). Auch in kleinen Venen Ablösung von Endothelien mit krümeligen Niederschlagsbildungen. Gefäßwandveränderungen bestehen anfänglich offenbar nur in krümeliger eosinophiler Veränderung der Endothelien selbst. Bindegewebe stark verquollen, enthält häufig kleine wirre fädige fibrinöse Abscheidungen. An der Media der Aorta gelegentlich auffällig starke Vascularisation.

Zahlreiche andere untersuchte Organe, wie *Harnblase, Nebennieren, Hoden, Samenblasen, Hirn, Hirnhäute, Pankreas, Schilddrüse, Hypophyse* außer gelegentlichen gleichartigen Veränderungen kleiner Blutgefäße o. B.

Überblicken wir die Gesamtheit der mesenchymalen Veränderungen an dem geschilderten Falle, so erscheint er aus Erkrankungen des Bindegewebes zahlreicher Körperstellen und aus einer noch allgemeineren Erkrankung der Blutgefäße zusammengesetzt, und zwar sowohl der Arterien

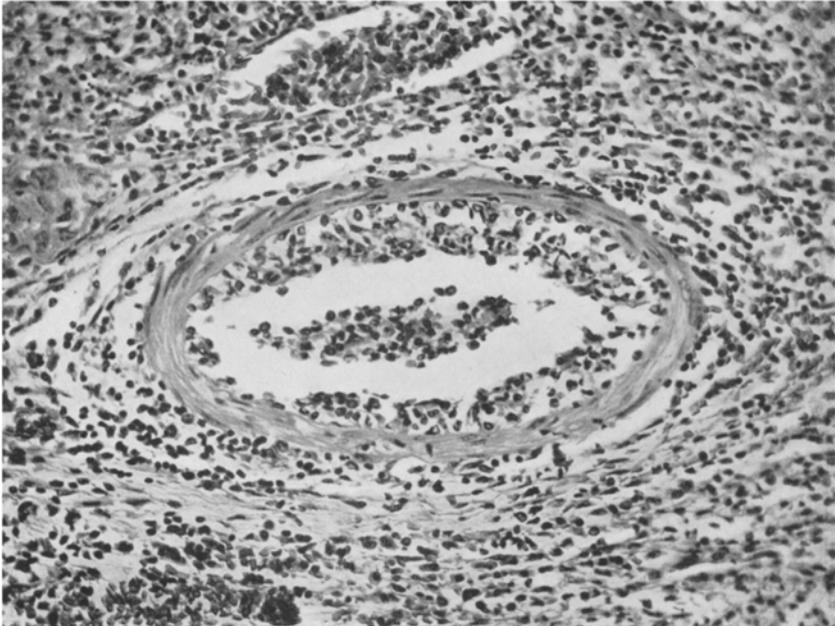


Abb. 16. Lockere Endothelpolsterbildung mit teilweiser Aufquellung der Media in Tonsillenarterie bei generalisierter Vasculitis rheumatica (Sektions-Nr. 724/32).

und der Venen, als auch der Capillaren. Die Bindegewebserkrankung läßt zwar die Gelenke frei, ist aber sonst einwandfrei als rheumatisch zu bezeichnen; als Beweis hierfür sind die winzigen Knötchen des Nierenmarks und die groben typischen Granulome der Leberwurzel anzusehen. Die Gefäßerkrankung zeigt manche Ähnlichkeit mit der Periarteriitis nodosa, weniger in ihrer Lokalisation als in der Art der Arterienveränderung, vereinigt dabei sozusagen alle Arten derselben, manchmal sogar in demselben Organ (Milz, Tonsillen) und nähert sich damit auch den Grenzfällen der Periarteriitis nodosa, wie sie z. B. *H. Klingner* aus meinem Institut unter der Anleitung von *Schürmann* kürzlich beschrieben hat. Neben akut nekrotisierenden Arterienveränderungen, sogar mit Einschmelzung größerer Gebiete der Gefäßumgebung (z. B. Follikel und Pulpa der Milz), Blutungen ins Gewebe (Niere, Lunge) finden sich

wiederum die zum Formenkreis der allergisch-rheumatischen Krankheiten gehörigen Gefäßwanderkrankungen, wie die fibrinoiden Intimaknötchen, Gefäßpolypenbildungen, lockeren Endothelwucherungen (Abb. 9), Endothelablösungen und subendothelialen Zellansammlungen (Abb. 10, 17), wie wir sie in den ersten Fällen dieser Reihe geschildert haben.

Die Vielgestaltigkeit der Periarteriitis nodosa, alle Fälle zusammengekommen, ist wohlbekannt; im vorliegenden Zusammenhang ist fast

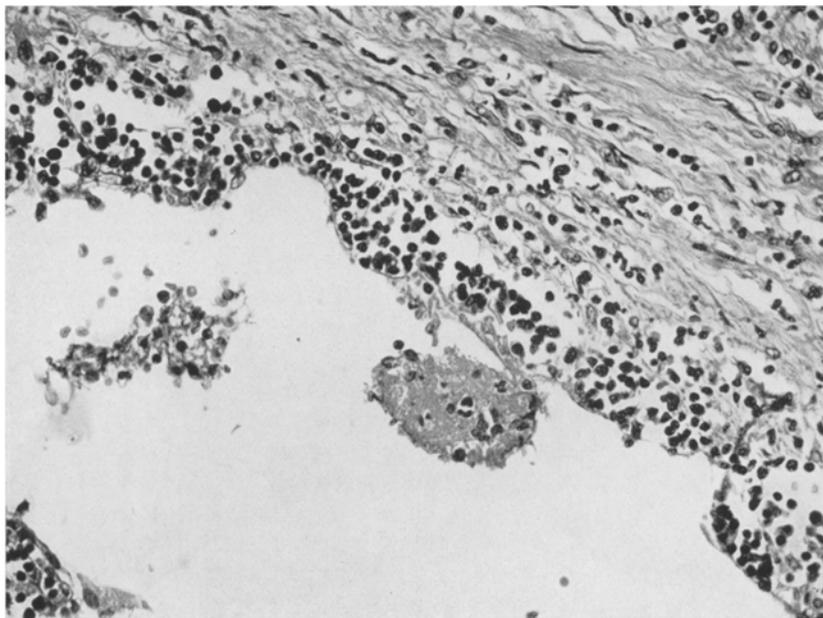


Abb. 17. Subendotheliale Zellinfiltration mit Abhebung, teilweiser Nekrose und örtlicher Niederschlagsbildung der Intima von Milzvenen bei generalisierter Vasculitis rheumatica.

stärker zu betonen, daß zum Unterschied von der hier eben beschriebenen Beobachtung der Einzelfall gewöhnlich eine gewisse Einheitlichkeit der Veränderungen aufweist und die Unterschiede an verschiedenen Arterien mehr zeitlich durch den langsamen Verlauf als durch die Stärke und Art der Veränderungen bedingt erscheinen. In unserem Fall dagegen waren nicht nur sehr verschiedene Stadien, von perakuten Veränderungen bis zu Ausheilungsvorgängen, also eine ausgesprochen schwere Rezidivform, vorhanden, sondern auch die Schwere der Gefäßzerstörung geht über den gewöhnlichen Grad bei der Periarteriitis weit hinaus, wie die erweichenden Follikel- und Pulpanekrosen, die starke Beteiligung von Leukocyten und die mehr an die Thrombangitis obliterans als die typische Periarteriitis nodosa erinnernde Neigung zu Thrombosen dartut. An die Thrombangitis erinnert auch die bei der Periarteriitis nodosa so

gut wie nie gesehene Beteiligung von Venen (*Bürger*) mit gleichartigen Veränderungen.

Daß es sich um einen rezidivierenden Krankheitsverlauf handelt, läßt sich wohl am besten aus den eigenartigen Ausheilungsvorgängen an gewissen Arterien, am deutlichsten aus den Muskelhypertrophien der subpleuralen Lungenarterienäste erschließen. Soviel ich sehe, sind solche bisher erst bei tierischen Fällen von Periarteriitis nodosa von *Nieberle* beschrieben worden. Sie bestehen im Einbau von glatten Muskelbündeln in die verdickte Intima der vernarbten Arterienwände¹. In dem zweiten Falle von *Klinger* (Grenzformen der Periarteriitis nodosa) waren ebenfalls an der Lunge schwierig ausgeheilte Arterienveränderungen, aber ohne Muskelneubildung, vorhanden.

Die Stärke der eosinophilen Zellansammlungen ist in unserem Fall wohl viel beträchtlicher als sonst bei Periarteriitis nodosa; ob sie als ein Anzeichen hoch getriebener Sensibilisierung zu bewerten ist, steht dahin; bemerkenswert sind dabei die starken eosinophilen Infiltrate des Leberbindegewebes, die Eosinophilie des Capillarblutes, besonders wieder der Leber und der Einschluß eosinophiler Leukocyten in den Blutbahnpolypen.

Die Ausbreitung der beschriebenen Veränderungen im Arteriensystem in unserem Falle gleicht weder den typischen Fällen der Periarteriitis nodosa, noch der Thrombangitis obliterans mit ihrer Extremitäten-gangrän. Die Hauptveränderungen saßen nämlich in Milz, Leber, den Schleimhäuten des Magendarmkanals, in Niere und Schleimhaut der Harnwege. Die erstgenannten Lokalisationen wären, wie schon oben angedeutet, als Beteiligungen der Hauptorgane des Reticuloendothelapparates, die weiteren als Schädigungen der Ausscheidungswege aufzufassen, wozu ich auch die Schleimhäute der Mundhöhle, Nebenhöhlen und besonders die Tonsillen zählen möchte. So erklärt sich vielleicht der Hauptangriff der Gifte auf die Arteriolen der Entgiftungsorgane, diese Bezeichnung im weitesten Sinne gefaßt, nämlich Entgiftung durch Neutralisierung (Verarbeitung in Milz und Leber) und Entgiftung durch Ausscheidung vermittelt der Exkretionsorgane. Auf eine andere Möglichkeit der Erklärung, welche die (übrigens in unserem Fall zurücktretende) Beteiligung der Organe des Respirationstractus (Nase, Kehlkopf, Luftröhre, Lunge) nahelegt, komme ich weiter unten noch einmal zurück. Wie ein Vergleich mit den *Klingerschen* Fällen ergibt, scheint es eine Eigentümlichkeit gerade dieser hochgetriebenen Formen der „Periarteriitis“ zu sein, mit starken Schleimhautnekrosen der Mundhöhle und der Nebenhöhlen des Schädels einherzugehen.

Besonders bedeutsam an Fällen, wie dem eben beschriebenen, scheint mir die Gleichzeitigkeit von sicher als rheumatisch zu bezeichnenden Ver-

¹ Auch der Fall *Frottinghams* (38jährige Frau) mit sog. primären Thrombosen der beiderseitigen kleinen Lungenarterien gehört offenbar hierher.

änderungen des Bindegewebes und von Veränderungen nach Art einer *Periarteriitis nodosa*, weil es sich ganz offenbar nicht um eine zufällige Kombination, sondern um eine *Wesensverwandtschaft dieser Krankheiten* handelt. Dies zu zeigen ist, über die bisher in dieser Richtung gemachten Annahmen und Beobachtungen (*G. B. Gruber, Dietrich, Klinge* und *Vaubel*) hinaus, mit ein Grund für die Vorliegende Mitteilung und im besonderen für die Einreihung des Falles an dieser Stelle. Die Beobachtung des Zusammentreffens von rheumatischer Erkrankung mit *Periarteriitis nodosa* ist an sich nicht neu; sie geht auf die erste Beschreibung der rheumatischen Granulome durch *Aschoff* (1904) zurück; er schildert dort Lage und typischen Bau seiner adventitiellen Knötchen im Myokard und fügt hinzu: „oder es bestand gleichzeitig eine Erkrankung aller Gefäßwandelemente, wie sie für die *Arteriitis nodosa* beschrieben worden ist.“ In der Aussprache zu dem Vortrag *Lüpkens* über „*Periarteriitis nodosa* bei *Axishirschen*“ (1906) sagt *Aschoff* weiter, neben der syphilitischen Ursache periarterieller Knötchenbildung seien die rheumatischen Infektionen zu nennen, bei denen wie bei der knötchenbildenden Myokarditis auch starke Zerstörungen der *Media* vorkämen. Ich möchte vermuten, daß *Aschoffs* Beobachtungen gerade solche Mischfälle von vasculärer und bindegewebiger rheumatischer Erkrankung zugrunde lagen, wie ich sie hier im Auge habe und heute als etwas grundsätzlich Wichtiges hervorheben möchte. Auch *Mönckeberg* erwähnt in seiner Bearbeitung der Herzmuskelentzündung in *Lubarsch-Henkes* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie das Zusammentreffen von rheumatischer Myokarditis mit *Periarteriitis nodosa*. Noch nachdrücklicher weisen in diese Richtung Beobachtungen wie diejenige von *Wätjen* (1921) über rheumatische Myokarditis mit eosinophilen Entzündungszellen, sowie Endo-, Meso- und *Periarteriitis* der Kranzgefäßstäbchen. Gerade aus diesem Grunde darf auch ausdrücklich auf das Fehlen der rheumatischen Granulome im Herzmuskel in unserem Falle hingewiesen werden, wenn auch eine stark an die rheumatische Entzündung anklingende Myocarditis interstitialis vorhanden war; solche Vorkommnisse lehren eben die rheumatische Natur der Bindegewebsentzündung in und außerhalb von Parenchymen sicherer erkennen.

Fall 5.

Wohl nie ist eine *Zwischenform von rheumatischer Granulombildung und arteriitischer Knotenbildung* reiner gesehen worden als in dem folgenden (5.) Fall der hier mitgeteilten Beobachtungsreihe. Die ursprüngliche Bedeutung der Bezeichnung „*Periarteriitis nodosa*“ (*Kußmaul* und *Maier*) kommt hier nicht nur in mikroskopischem Ausmaß so ausgeprägt zur Erscheinung, daß dieser Fall von uns bei der Sektion zuerst als eine Miliartuberkulose angesehen wurde (s. u.).

Es handelt sich um eine 64jährige verheiratete geisteskranke Frau, welche an Verfolgungswahn litt und außer einem Kropf, Krampfadern und Unterschenkelgeschwür, sowie den Folgen einer starken Skoliose klinisch bis wenige Tage vor dem Tode nichts Besonderes bot. Dann erkrankte sie hoch fieberhaft mit Durchfall und Meteorismus. Ein Verdacht auf Typhus oder Paratyphus sowie auf Infektion mit *Gärtnerschem Bacillus* bestätigte sich nicht. Die Milz war nicht vergrößert. Zunge nach Art einer Typhuszunge. Der Leib aufgetrieben.

Sektion (Sektions-Nr. 749/27, Basel). Makroskopisches Bild einer Miliartuberkulose, welche am ehesten von einer fraglichen sklerosierenden tuberkulösen Spondylitis des 12. Brust- und 11. Lendenwirbelkörpers auszugehen schien, außerdem die

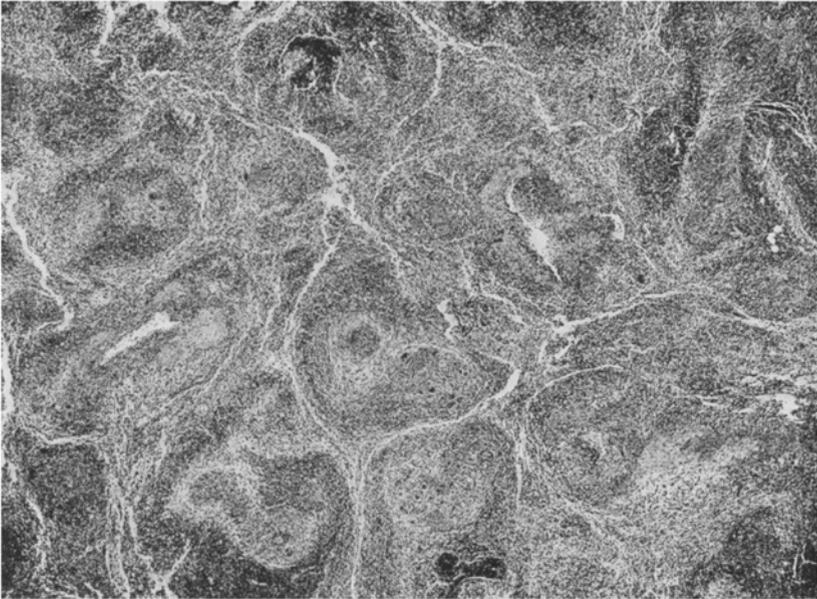


Abb. 18. Dichteste periarterielle miliare Granulombildung der Milz, bei rheumatischer Arteriitis nodosa. Zeiß-Photoplanar 2 cm, Auszug 40 cm.

Zeichen der Urämie und urämische Gastro-Enterocolitis. In der Tat wurde am Leichenblut noch eine Harnstoffretention von 220 mg und im ganzen 175 mg Rest-N in 100 ccm Blut gefunden. Dafür sprach auch eine schwere Veränderung der Nieren, welche am ehesten einer Ausscheidungstuberkulose glich, während sonst nur alte kalkige Tuberkulose im rechten Unterlappen und in zugehörigen Bronchialdrüsen gefunden wurde.

Erst die *mikroskopische Untersuchung* ergab eine bessere Aufklärung durch den Nachweis, daß es sich um eine weitverbreitete schwerste Arteriitis handelte, freilich eine Arteriitis, die höchst eigentümlicher Art und nur zum Teil verwandt mit den Veränderungen der Periarteriitis nodosa war. Die Knochenveränderungen der Wirbelsäule erwiesen sich als eine nebenbei vorhandene Osteodystrophia deformans *Paget*. Das Besondere waren eine offenbar zur selben Hauptkrankheit gehörende

frische rheumatische Myokarditis und die Entwicklung tuberkelartiger Knötchen um die zahlreich erkrankten Arterien der verschiedenen Organe. In Milz, Leber und zum Teil in Niere würde auch ein geübter Mikroskopiker auf den ersten Blick eine Miliartuberkulose annehmen.

Im einzelnen stellte die *mikroskopische Untersuchung* folgendes fest:

Milz auf das Dichteste durchsetzt von größeren und kleineren tuberkelartigen Herden (Abb. 18), meist im Zusammenhang mit *Malpighischen* Körperchen und

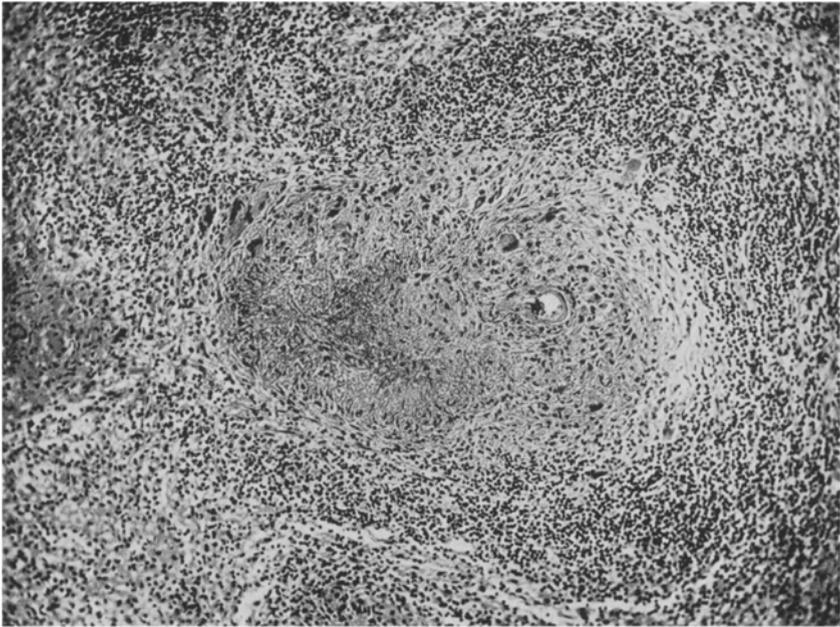


Abb. 19. Periarteriitis rheumatica nodosa tuberculoides in Milzfollikel.

Follikelarterien. Sie bestehen aus Ansammlungen epitheloider Zellen, gegen den Rand zu häufig mit Riesenzellen untermischt, im Zentrum nicht selten eine zellfreie Zone umschließend, die bei genauer Betrachtung zwar den Eindruck von Nekrose, aber nicht von Verkäsung macht, da sie meistens filzig oder netzig mit Eosin sich färbt (Abb. 19). Zuweilen sitzen frei in der Pulpa rundliche Ansammlungen eines feinknorrigen, bei Eosinfärbung rötlichen Netzwerkes ohne Zellen. Solche scheinen erst nach Entwicklung dieses *primären fibrinoiden Netzknotchens* (Abb. 20) von außen einzuwandern, dabei oft zu zerfallen, manchmal entwickelt sich aber eine Art Organisation mit Granulombildung daraus. Es sind endlich 2 Arten von Granulomen, die periarteriellen und die im freien Gewebe sich entwickelnden vorhanden. Zuweilen kann man in den ersteren noch die Reste der alten hyalinisierten und nekrotisierten Arteriolenwand nachweisen. Die Anfänge und Zwischenentwicklungen der Gefäßveränderungen bestehen in hyalinen Verquellungen und Aufsplitterungen von Arterienwänden, an den Venen in Form von zelligen Intima-granulomen.

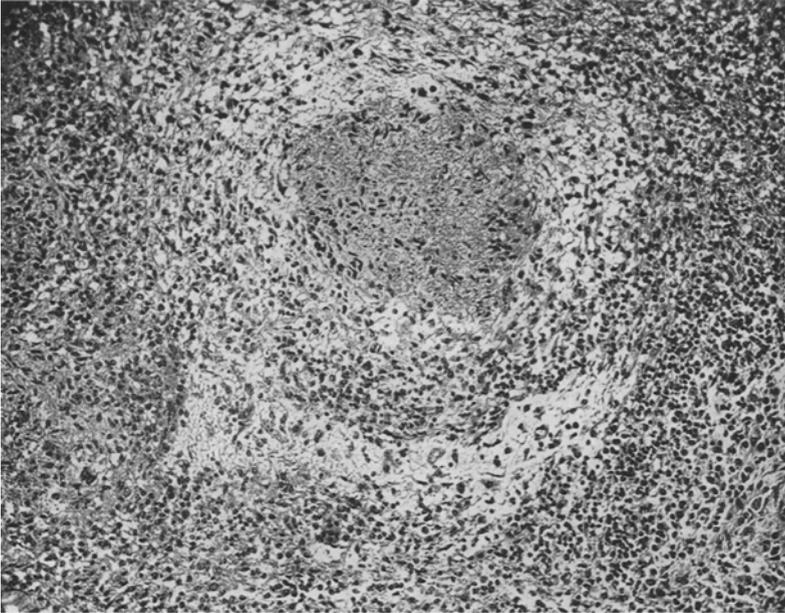


Abb. 20. „Rheumatisches“ Fibrinknötchen der Milzpulpa. Zeiß Obj. 8,3 mm, Okular 6 ×, Auszug 35 cm.

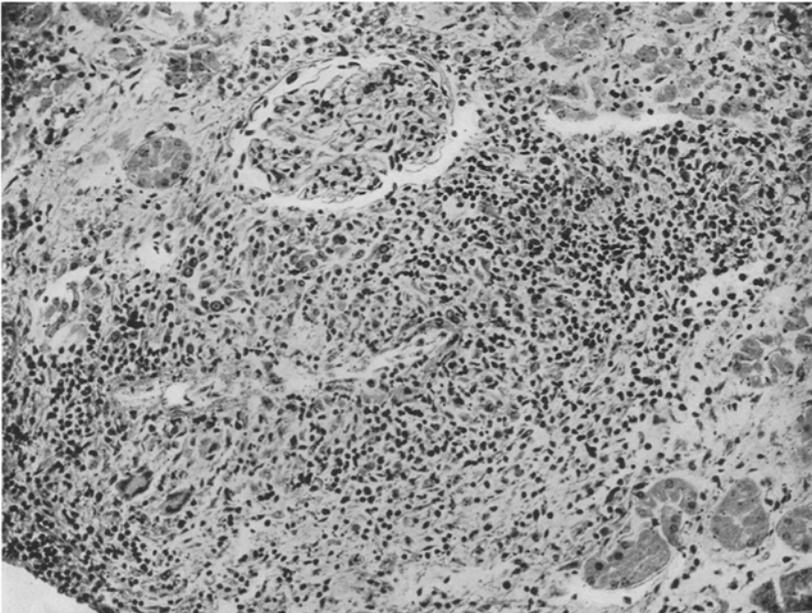


Abb. 21. Miliare rheumatische Granulomatose. Periarteriell Granulom der Niere.

Niere. Zahllose Bilder verschiedenartiger Arteriitis, zuweilen rein adventitielle Entzündung, wobei die ringförmigen Infiltrate durch ihren Reichtum an Epitheloidzellen an tuberkulöse Granulome erinnern und oft Riesenzellen enthalten (Abb. 21). Die Gefäßwand ist dann meist ohne Nekrose. Daneben finden sich nekrotisierende Medieveränderungen mit Blutungen und gewöhnlichen Rundzellenanhäufungen. Im Mark zahlreiche kleine, deutlich periarterielle Granulome um nekrotische Arteriolen, zuweilen beschränkt sich die Veränderung der Arterien auf hyaline Verquellung der Innenschichten. Alle Arterienveränderungen betreffen nur die kleineren Arterien jenseits der Arteriae arciformes.

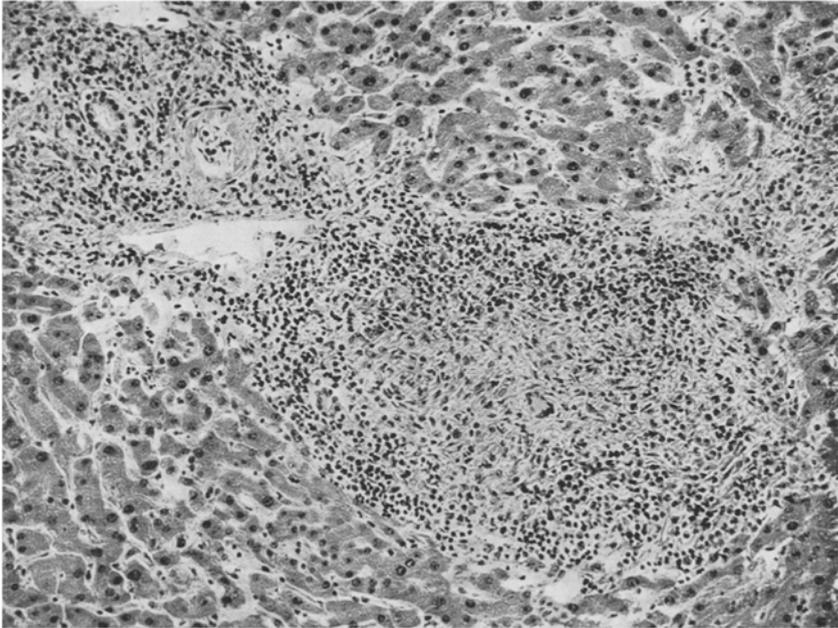


Abb. 22. Tuberkelartiges Granulom der *Glissonschen* Kapsel bei rheumatischer miliärer Granulomatose.

In Mark und Rinde weisen die Venen häufig buckelartig vorstehende Zellinfiltrate der Intima auf. Statt Zellen finden sich manchmal feinscholliges Fibrinoid und ödematöse Aufquellung.

Leber. Auf den ersten Blick scheint man eine typische Miliartuberkulose vor sich zu haben, allerdings mit fast vollkommener Beschränkung auf die *Glissonsche* Kapsel (Abb. 22). Bei genauerem Zusehen erkennt man, daß die Knötchen meist in Zusammenhang mit Arteriolen der *Glissonschen* Kapsel stehen und daß von der Arterienumgebung aus die *Glissonsche* Kapsel sich oft ganz mit großzelligen rheumatischen Infiltraten erfüllt hat. In unmittelbarer Umgebung der Arterien nehmen die Zellansammlungen einen geschlossenen granulomartigen Charakter an, wobei die Arterienwandungen häufig zerstört erscheinen. Die Wand der Pfortaderverzweigungen ist nur mitbeteiligt, die Lichtungen sind aber samt der Intima frei. Der Beginn der Veränderungen scheint auch an den Arterien in subendothelialen Zellanhäufungen, Verquellungen und Infiltraten der Arterienwand selbst zu bestehen. In vollendeten rheumatischen Granulomen der *Glissonschen* Kapsel sind

Riesenzellen recht zahlreich. Das Lebergewebe ist fast auffällig frei von Veränderungen. Es fehlen Nekrosen, Blutungen, Entartungen, auch die kleinen Lebervenen sind unverändert.

Herzmuskel. Ausgesprochene großzellige Myokarditis mit den ersten Anfängen von Zusammenlagerung zu großzelligen Häufchen in der Umgebung von Arterien, jedoch keine typischen Granulome, sondern einestells mehr eine diffuse interstitielle rheumatische Myokarditis, anderenteils miliartuberkuloseartige Knötchenbildungen (Abb. 23), wahrscheinlich mit Zerstörung von Arteriolen. In dem aufgelockerten Bindegewebe da und dort rötliche schleierartige Abscheidungen.

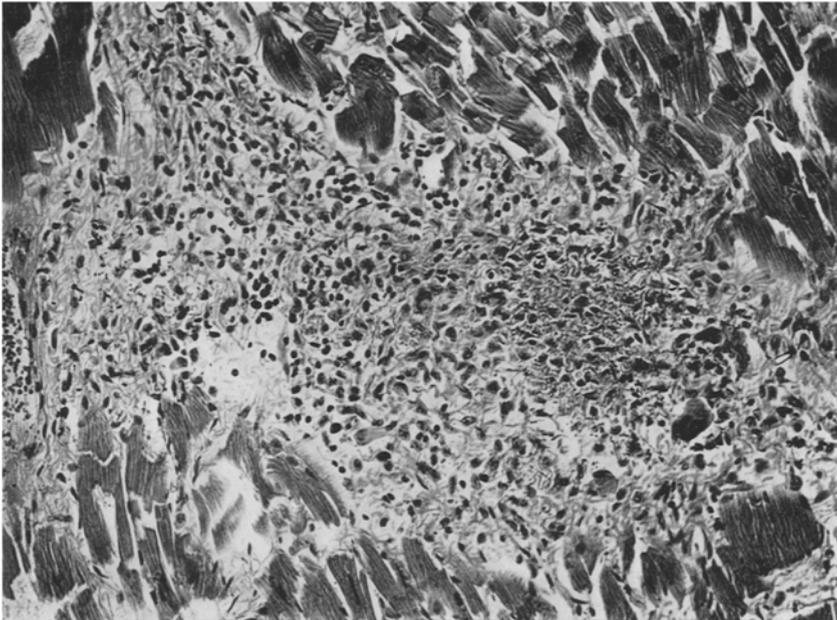


Abb. 23. Miliare rheumatische Granulomatose des Myokards von tuberkuloïder Art (Periarteriitis nodosa rheumatica).

Knochenmark. Geringfügige Arteriennekrose mit meist nekrotischen kleinen Zellmänteln.

Lymphknoten. Leistenegend. Fleckige großzellige Hyperplasie mit Nekrosen. Nekrose und hyaline Wandveränderungen kleiner Arterien. In anderen Arterien zuweilen enorme Ansammlungen postmortal abgelöster, langgeschwänzter Endothelien. Es ist hier fraglich, inwieweit die Lymphknotenveränderung ganz, oder teilweise von dem Unterschenkelgeschwür abhängig war.

Zusammenfassende Besprechung.

Überblicken wir die Reihe der 5 mitgeteilten Fälle, so haben sie gemeinsam Gefäßveränderungen, die sie teils durch ihre Eigenart, teils durch ihr Zusammentreffen mit bekannten rheumatischen Veränderungen als zur rheumatischen Entzündung zugehörig kennzeichnen. Absichtlich

sind Fälle gewählt worden, die im übrigen sich in der Ausbreitung und Art der Veränderungen stark unterscheiden.

Auch in klinischer Hinsicht gehen die Fälle weit auseinander. Sie haben zwar in der Mehrzahl die rheumatische Anamnese, d. h. es finden sich in der Vorgeschichte und während der weiteren Beobachtung am Krankenbett Angaben über Gelenkschmerzen und sonstige Anhaltspunkte über ihre Zugehörigkeit zum Krankheitsbild des fieberhaften Gelenkrheumatismus, aber führend können uns für eine tiefer im Wesen begründete Systematik dieser Krankheitsgruppe solche Einzelsymptome nicht sein. Denn der Klinik ist es doch auch schon längst klar, daß es einen Gelenkrheumatismus ohne Beteiligung der Gelenke gibt; auf der anderen Seite ist daran zu erinnern, wie bei septiformen und anaphylaktischen Erkrankungen schmerzhaftes Gelenkschwellungen eine Rolle spielen.

Das wahre Wesen der rheumatischen Erkrankung müssen wir in einer das Bindegewebe und die Blutgefäße in wechselnder Stärke und wechselnder Ausbreitung befallenden Mesenchymerkrankung sehen, deren histologischer Formenkreis viel größer sein dürfte als man bisher angenommen hat. Die Gefahr würde dann für uns darin liegen, den Boden der Tatsachen unter den Füßen zu verlieren, wenn wir nicht imstande wären, sichere gemeinsame morphologische Merkmale in der bunten Erscheinungswelt der rheumatischen Erkrankungen namhaft zu machen. Ich glaube in der Tat, daß dies trotz aller Verschiedenheit der Einzelfälle möglich ist. Aber so wenig man sonst in der pathologischen Biologie Definitionen krankhafter Prozesse mit einem Schlagwort oder auf Grund eines Kennzeichens geben kann (man denke an Definitionen für Begriffe wie Tumoren, Entzündung usw.), ebensowenig wird man verlangen können, für eine so besonders zusammengesetzte Krankheit wie den „Rheumatismus“ eine einzige Erscheinung als pathognomonisch ansprechen zu dürfen. Wenn wir zu der Meinung stehen, daß er zu den allergischen Erkrankungen gehört, dann erst recht nicht. Denn dies bedeutet, daß eine ganz individuelle und sogar bei derselben Person schwankende Reaktionslage vorhanden ist. Damit stimmt eine im klinischen Bilde sehr wichtige Eigentümlichkeit dieser Krankheit überein, die Flüchtigkeit und Rückfälligkeit ihrer örtlichen Fixierungen. Inwieweit diese Bindungen an bestimmte Orte im Einzelfall konstitutionell verankert sind, läßt sich noch nicht sagen. Einiges andere über die Bedingungen der Lokalisation wird weiter unten noch erörtert werden müssen.

Es bleibt also, wie bei anderen stark individualisierenden Krankheiten (z. B. den endokrinen und geistigen Erkrankungen) nur die Möglichkeit, „Kardinalsymptome“ im klinischen Bilde und kardinale Einzelerscheinungen im anatomischen Bilde festzulegen und die Krankheit aus einem mehr oder weniger vollständig ausgeprägten „Symptomenkomplex“ zu diagnostizieren.

Wieweit die Klinik in der Anerkennung der rheumatischen Natur der sepsisartigen Fälle, wie meines Falles 4 oder der Fälle, wie sie *H. Klingner* aus meinem Institut beschrieben hat, wird mitgehen wollen, wird die künftige Aussprache lehren. Daß Fälle, welche rein klinisch genommen, als typischer Rheumatismus beginnen oder wenigstens mit typischen, auch rezidivierenden rheumatischen Beschwerden längere Zeit verlaufen, schließlich in Sepsis ausgehen, dürfte keinem Zweifel unterliegen. Dagegen scheint mir die durch *Klinge* von *Fr. v. Müller* übernommene Deutung, daß es sich dabei um eine Anergie des vorher abwehrbereiten oder abwehrtüchtigen, weil überempfindlichen Organismus handele, nicht zutreffend. Nachdem ich den Begriff der hyperergischen Entzündung seinerzeit aufgestellt und das gesetzmäßige Bild hyperergischer Entzündung beim sensibilisierten Tiere nachgewiesen habe, war die Übertragung auf den Menschen soweit erlaubt, daß man dann von hyperergischer Entzündung bei menschlichen Geweben sprach, wenn sie dieselben wesentlich gesteigerten und abgeänderten Entzündungsbilder darbot, wie sie im Tierversuch gefunden worden waren. Dabei war immer festzuhalten, daß „hyperergisch“ nicht gleichbedeutend mit „anaphylaktisch“ war: hyperergisch bedeutete die Intensivierung der Entzündung, anaphylaktisch eine Ursache der „hyperergischen“ Entzündung. Denn daß es auch andere Umstände gab, die zu hyperergischen entzündlichen Reaktionen Veranlassung geben, ist klar. Wir kommen darauf gleich noch einmal zurück. „Allergische Entzündung“ wiederum sollte nur soviel sagen, daß der Charakter der Entzündung durch eine Umstimmung des Gewebes bzw. des Körpers abgeändert war; diese konnte einen hyperergischen oder einen anergischen (hyperergischen) Ausschlag bedingen.

Diese kurze Auseinandersetzung schien mir notwendig, nachdem in letzter Zeit öfters, sogar von sehr sachverständiger Seite, die hierher gehörigen und in die medizinische Sprache sich einführenden Bezeichnungen in verwirrender Weise angewendet worden sind.

Eine andere Sache ist es mit der *Deutung* der Erscheinungen. Ich kann, wie gesagt, der Deutung des Übergangs des Rheumatismus in eine Sepsis als Folge oder Zeichen einer Anergie nicht zustimmen, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil die histologischen Veränderungen, im besonderen an dem stärksten Gefahrenort, den Blutgefäßen, dabei nichts von mangelhafter oder versagender, sondern im Gegenteil von höchst gesteigerter Entzündung mit Nekrosen und Eiterungen (vgl. Fall 4 der obigen Reihe) zeigen. Ich fürchte, daß in der Deutung als Anergie zwei verschiedene Dinge vermengt worden sind; nämlich das Verhalten des Gesamtorganismus und das Verhalten der Gewebe; ersteres könnte allerdings dadurch, daß die Wendung zur Sepsis zum Tode führt, den Eindruck eines Umschlages von der vorhergehenden Wehrhaftigkeit des allergisch-hyperergischen Zustandes (als welchen ich auch die Verfassung

des Körpers während der rheumatischen Krankheitsperiode auffasse) in die Wehrlosigkeit nahelegen; ein anderes sind aber die geweblichen Veränderungen als solche, denen während der septischen Katastrophe von mangelnder Abwehrkraft nichts anzumerken ist, es sei denn, daß man die Häufung von Nekrosen als ein Zeichen dafür ansieht (was ich nicht ohne weiteres zugeben kann). Es würde ja zu derselben Wirkung eine Steigerung der Virulenz, eine hinzugetretene neue Infektion (anderer Art als die Ausgangsinfektion war, gegen die allergisiert wurde), oder eine sonstige Giftwirkung (s. u.) genügen. Vielleicht sind die wechselnden Bakterienbefunde in meinem Falle 4 so aufzufassen.

Welches sind nun die Befunde, die den rheumatischen Krankheiten gemeinsam sind bzw. der histologische „Symptomenkomplex“, welcher im Einzelfall erlaubt, ihn als rheumatische Erkrankung zu benennen? Soweit es sich um Veränderungen des Bindegewebes handelt, bereitet die Erkennung dann keine Schwierigkeiten, wenn es sich um rheumatische Granulome handelt. Die *Aschoffschen* Knötchen sind und bleiben ein ebenso spezifisches Produkt dieser Krankheit, wie der Tuberkel bei der Tuberkulose; daß dieser Vergleich auch das Wesen der Sache trifft, glaube ich an anderer Stelle (1932) genügend erörtert zu haben. Aber wie *Klinge* dargetan hat, gibt es noch andere Stadien des rheumatischen Gewebsschadens, besonders das von ihm sog. „rheumatische Frühinfiltrat“. Es scheint mir aus verschiedenen Gründen wichtig: 1. weil, wie schon *Klinge* hervorgehoben hat, nicht jede rheumatische Bindegewebsveränderung zum rheumatischen Granulom auswächst, 2. weil es die wahrscheinlich häufigste rheumatische Gewebsveränderung, und zwar die Unterlage der flüchtigen, rückbildungsfähigen Erscheinungsformen darstellt, vor allem schließlich, weil sie ihr Analogon am Gefäßapparat des Mesenchyms in den Mediaverquellungen, in den subendothelialen fibrinoiden Ausscheidungen und vielleicht in den oben beschriebenen intravasculären Fibrinknötchen hat. Die granulomatöse Form des rheumatischen *Gefäßschadens*, also die dem *Aschoffschen* Knötchen entsprechende rheumatische Gefäßveränderung wäre am ehesten in der Arteriitis nodosa zu sehen, und zwar in reinster Form so wie in meinem obigen Falle 5.

Daß es außer diesen genannten Arten der rheumatischen Mesenchym-erkrankung noch andere gibt, darüber wird wohl kein Zweifel sein; es sei an die rheumatischen Serosaerkrankungen erinnert, wo die rheumatische Entzündung weniger oder oft gar nicht zu umschriebenen Knötchenbildungen (etwa am Perikard, an der Adventitia der großen Gefäßstämme), sondern zu diffusen großzelligen Infiltraten führt oder es kommt, wie in meinen Fällen 4 und 5, am Bindegewebe des Herzens nicht zu geschlossenen Knötchenbildungen, wiewohl die rheumatische Natur der Myokarditis unverkennbar bleibt. Auch die rheumatischen Veränderungen der Herzklappen werden oft keine Schwierigkeit in der Erkennung

bieten; wegen der Beziehungen zu Einzelheiten meiner obigen Fälle seien auch die rheumatischen Gefäßveränderungen nach *Chiari, Talalajef* u. a., sowie die rheumatische Entzündung der Galea des Schädels (*Tilp, Jacki*, vgl. meinen Fall 2) erwähnt.

Es gibt nun nicht so selten Fälle, in welchen neben sicheren rheumatischen Veränderungen der eben geschilderten Art andere Veränderungen sich finden, für welche die Zugehörigkeit zum Formenkreis des Rheumatismus erst zu erbringen wäre. Fälle dieser Art sind in der obigen Reihe mit ausgewählt worden; es war, wie schon gesagt, mit eine Absicht dieser Arbeit, die Grenzen dieses Formenkreises zu erweitern.

Gegen die Auffassung, daß in Fall I die Schwielen der Adventitia der großen Arterienstämme, wie sie in Abb. I abgebildet sind, rheumatische Narben sind, wird sich kaum ein Einspruch erheben. Auch gegen die Deutung, daß die Verquellungen des subepithelialen Bindegewebes in den Tonsillen als rheumatisch zu bezeichnen sind, ist in Anbetracht dessen, daß gerade das Zusammentreffen verschiedener Stadien und verschiedener Formen der rheumatisch-histologischen Befunde für unsere Krankheit eigenartig ist, wenig einzuwenden. Der Fall ist gerade wegen dieses ausgesprochenen Rezidivcharakters und wegen der für unsere sonstige Beweisführung wichtigen Gleichzeitigkeit von bindegewebigen und vasculären Lokalisationen ausgewählt worden. Er soll dabei ein *Beispiel eines vollkommenen Überwiegens des Bindegewebsschadens bei der rheumatischen Mesenchymerkrankung darstellen*. Hervorzuheben ist wegen der gleichen Befunde in Fall 1, 3 und 4 die Beteiligung der Lebervenen an der rheumatischen Gefäßerkrankung.

Als Gegenstück dient Fall 2: Hier tritt die rheumatische Bindegewebsteilnahme zurück gegenüber einer eigenartigen Gefäßveränderung verschiedener Gelenke und der Serosa des Herzbeutels über den großen Arterien. Die erstere zeigt sich in einer abgelaufenen, höchstwahrscheinlich ursprünglich rheumatischen Myokarditis und in großzelliger schwacher Entzündung des Herzbeutels ohne Knötchenbildung, letztere in einer ungewöhnlichen Vascularisation der Gelenkmembranen und der Adventitia der Aorta. Leider ist ein symmetrischer Pannus der Galea der mikroskopischen Untersuchung verlorengegangen; er wäre zur Ergänzung des Bildes und zur Klärung der Frage, inwieweit hier echte rheumatische Störungen vorlagen, wertvoll gewesen. Wegen der Ähnlichkeit mit jenen rein capillargefäßbildenden Formen der Pachymeningitis interna, wie sie *Jores* beschrieben hat, möchte ich die Veränderung als eine Arthromeningitis vasculosa rheumatica (unter neuer Verwendung der alten, heute nicht mehr gebräuchlichen Bezeichnung Arthromeningitis) bezeichnen. Bei diesem Fall (2) ist natürlich ein Zweifel an seiner rheumatischen Natur berechtigt; die Annahme einer solchen wird nur gestützt durch die daneben gefundenen echten, wenn auch nur andeutungsweise vorhandenen rheumatischen Gewebsveränderungen. Aber alles

zusammengenommen, die Beschwerden des Kranken, die Lokalisation an einzelnen Gelenkmembranen und am Herzbeutel geben der Auffassung, daß wir es mit einer besonderen Form des Rheumatismus zu tun haben, doch eine hohe Wahrscheinlichkeit. Die Nekrosen kleiner Gefäßwände, die folgenden Blutungen und vereinzelte Bindegewebsnekrosen an den zuletzt genannten Körperorten geben dieser Form noch eine besondere Note.

Der 3. Fall, eine *Endophlebitis obliterans hepatica*, zeichnet sich zunächst dadurch aus, daß die Veränderung, die wir als rheumatoid bezeichnen möchten, auf einen einzigen Abschnitt des Gefäßsystems beschränkt ist. Wenn wir also hier keine weiteren Veränderungen der Gefäße in anderen Organen und überhaupt keine Bindegewebsveränderungen, auch nicht an der Leber feststellten (der Fall liegt allerdings schon 10 Jahre zurück und ich würde ihn heute natürlich anders untersuchen!), so fragt sich, ob die mikroskopischen Veränderungen an den Lebervenen genügen, um die rheumatische Ätiologie ihrer Erkrankung darzutun. Dazu ist folgendes zu sagen: Es fehlt ein ganz gültiger Beweis hierfür, da wir als solchen nach dem oben Gesagten als Einzelercheinung nur das rheumatische Granulom gelten lassen können (z. B. Diagnose des Rheumatismus nodosus aus einem einzigen typischen Knoten!), sonst aber zur Diagnose den oben gekennzeichneten „histologischen Symptomenkomplex“ brauchen. Es läßt sich also nur soviel behaupten, daß Art und Verlauf der Venenveränderungen erstens mit den experimentellen Gefäßveränderungen der anaphylaktischen Allergie, und zweitens mit den beim menschlichen Rheumatismus vorkommenden übereinstimmen, vor allem in dem Nebeneinander frischer, älterer und endgültiger Veränderungen. Das letztere wiegt meines Erachtens schwer, besonders in Anbetracht der schon oben betonten Tatsache, daß diese Lebervenenveränderungen die einzigen entzündlichen Veränderungen dieser Leber, also gewissermaßen als primär anzusprechen waren. Dadurch unterscheiden sie sich schon sehr wesentlich von den anderen lokalen Formen der Endophlebitis proliferans thrombogena (*Masson* und *F. Henschen*). Schwerwiegend ist weiter, daß bei den sicher dem rheumatischen Formenkreis angehörigen Fällen 1 und 4 meiner Reihe die ganz gleichen Leberveränderungen, wenn auch nicht so hochgradig, vorliegen. Trotzdem habe ich noch einige Bedenken, da erst erwiesen werden mußte, daß es lokale rheumatische Gefäßveränderungen sonst gibt.

Sehen wir uns nach morphologisch gleichgearteten Arterien- und Venenveränderungen um, so ist außer den von *Masson* und von *Henschen* beigebrachten Beispielen noch auf folgende Vorkommnisse zu verweisen. Die Veränderungen an Lungengefäßen bei Influenzapneumonie, welche *Borst*, *Oberndorfer* und besonders *Corten* beschrieben haben, besitzen weitgehende Ähnlichkeit mit den hier und in unserem Fall 4 beschriebenen. Der letztere bot dasselbe Bild sogar am gleichen Ort, nämlich an der

Lunge (vgl. S. 804). Damit ist gesagt, daß es zu diesen Veränderungen einer geweblichen Allergie nicht bedarf, da man kaum annehmen kann, daß die Influenzaveränderungen eine solche zur Voraussetzung haben; daraus würde sich ergeben, daß es nur auf den Grad der Gefäßschädigung ankommt; freilich kann dieser ebensowohl auf der Stärke des betreffenden Gefäßgiftes als auch auf dem Grad der geweblichen Empfindlichkeit des Gefäßgewebes beruhen. Es besteht also kein Widerspruch darin, daß die gleichen Veränderungen bei starker Giftwirkung am normergischen Gefäß wie bei schwächerer oder durchschnittlicher oder sogar abgeschwächter Giftwirkung am sensibilisierten Gefäß zu beobachten sind. Darin allerdings ist noch eine Schwierigkeit zu sehen, eine solche Gefäß-erkrankung (auch wenn sie so chronisch-rezidivierend verläuft wie unsere Endophlebitis hepatica), nur deshalb als rheumatisch zu deuten, weil sie die Kennzeichen der hyperergisch-allergischen Entzündung an sich trägt.

Das Für und Wider zu einer solchen Auffassung ist damit aber noch nicht erschöpft; da es sich um eine Frage grundsätzlicher Bedeutung handelt, sei hierauf noch etwas näher eingegangen.

Man kann gegen die Annahme, daß die Endophlebitis hepatica eine rheumatische Venenerkrankung sein könne, trotz ihrer gestaltlichen Übereinstimmung mit den Gefäßerkrankungen bei sicherem Rheumatismus einwenden, daß es doch noch andere auf ein Gefäßgebiet beschränkte Vaskulitiden gäbe, für welche sich bisher die Annahme einer rheumatischen Natur nicht aufgedrängt habe. Dazu gehören die sog. primäre Arteriosklerose der Pulmonalarterien und die juvenile obliterierende Thrombangitis der Extremitätenarterien. Was die erstere anbelangt, so verweise ich auf ihre jüngste Darstellung durch meinen Schüler *Bredt* (1932), aus welcher die vollständige histologische Übereinstimmung der Formen und Stadien mit den von mir hier mitgeteilten Befunden hervorgeht. Aber weder die klinische Vorgeschichte, noch die anatomischen Nebenfunde (Herz usw.) haben einen Anhaltspunkt für Rheumatismus ergeben.

Es hat sich mir deshalb der Gedanke aufgedrängt, ob nicht in solchen Fällen von allergischer (hyperergischer) entzündlicher Gefäßerkrankung, wo jeder Nachweis einer (dafür sonst maßgebenden) schwereren Infektion versagt, eine sonst bedingte Auslösung erworbener Überempfindlichkeit vorliegen könnte. Mit einer angeborenen konstitutionellen Empfindlichkeit bestimmter Gefäßsysteme von solchem Ausmaße können wir trotz der Erfahrung, daß Coronarsklerose oder Hirnarteriensklerose eine gewisse Vererblichkeit zeigen, nicht rechnen; bei der Arteriopathia pulmonalis sind solche Dispositionen wenigstens nicht bekannt. Ich denke eher an die Möglichkeit unspezifischer Sensibilisierung und einer Auslösung ihrer Ausschläge nach Art der Parallaxien; während wir

also beim Rheumatismus vorläufig eher mit immunisatorischen Sensibilisierungen (Streptokokken) rechnen und die Auslösungen der allergischen Gewebs-, speziell der Gefäßreaktionen durch das Antigen (wiederum Streptokokken) vermuten dürfen, wäre bei einer anderen Art hyperergischer Gefäßerkrankungen auch die Möglichkeit der unspezifischen Auslösung schwererer Gefäßveränderungen gerade dann in Betracht zu ziehen, wenn es sich um derartige Erkrankungen gewisser, einzelner Gefäßgebiete handelt; so könnte man z. B. vermuten, daß bei infektiöser oder sonstiger Sensibilisierung des Arteriensystems Cocainsucht oder ein anderes, für den kleinen Kreislauf affines Gift zur isolierten „primären Lungenarteriosklerose“ führt oder daß das oft als die Ursache der Thrombangitis obliterans angeschuldigte Nicotin erst unter der Voraussetzung einer vorhergegangenen Sensibilisierung verhängnisvoll an den Gliedmaßenschlagadern sich auswirkt.

Daß die Thrombangitis obliterans juvenilis gestaltlich in die Gruppe der hier zu erörternden Gefäßerkrankungen gehört, ist besonders nach der Aufklärung ihrer Anfangsstadien nicht zu bezweifeln. Auch da begegnen wir der subendothelialen fibrinoiden Entartung, der Nekrose der Endothelzellen und den sekundären thrombotischen Verschlüssen, wenn auch die Krankheit in Einzelheiten, vor allem in der Art der Wucherung der subendothelialen Schichten mit Vascularisation und Sklerose Unterschiede zeigt. *Jäger* hat in seiner eben (während der Niederschrift dieses) erschienenen Arbeit den Nachweis erbracht, daß die Verschiedenheiten allerdings zum Teil von der Kalibergröße der befallenen Arterien abhängen und daß die Thrombangitis sehr verschiedene Befunde zeitigen kann. Im vorliegenden Zusammenhang ist auch sein Hinweis bedeutsam, daß an kleinen Gefäßen die Krankheit große Ähnlichkeit mit der Periarteriitis nodosa und mit rheumatischen Veränderungen aufweist, während bei größeren Gefäßen Befunde auftreten, die der produktiven rheumatischen Endokarditis gleichen. Schon *A. Dietrich* und *B. G. Gruber* haben die Periarteriitis nodosa als eine Folge einer erhöhten Reaktionsfähigkeit der Gefäßwand und die Entzündungsvorgänge dabei als allergisch-hyperergisch erklärt. Indem wir uns dieser Meinung anschließen und gleichzeitig die enge Verwandtschaft der rheumatischen Gefäßveränderungen mit der anaphylaktischen Entzündung betonen, schließt sich für uns der Kreis der allergischen Gefäßerkrankungen.

Eine Ergänzung zu dem Gesagten bildet schließlich unsere Beobachtung 4 der obigen Reihe in der Richtung auf diejenigen Gefäßentzündungen, welche eine Mittelstellung zwischen einer Sepsis und einem fieberhaften Rheumatismus einnehmen. Auf die Veränderungen der Blutgefäße bei akuten Infektionskrankheiten einzugehen, dürfte sich hier erübrigen, zumal sie seit den ersten Untersuchungen durch *Wiesel* und von *Wiesner* öfter Gegenstand der Darstellung waren und in reiner Form nichts von der Eigenart der uns hier angehenden Vaskulitiden

besitzen. In diesen Fällen stößt die infektiös-toxische Schädlichkeit in der Gefäßwand sozusagen auf Neuland und infolgedessen werden alle jene Reaktionsformen vermißt, welche eine positivverstärkte oder eine negativ abgeschwächte allergische Schwankung im entzündlichen Vorgang erkennen lassen. Höchstens bei dem Fleckfieber erinnern die Veränderungen der Arteriolen sehr an jene Grenzfälle von septisch-rheumatischen Erkrankungen, wie sie in unserer Beobachtung 4 und in den Fällen von *H. Klinger* sowie einem Falle von *Tschilikin* geschildert sind. Am meisten nähern sich solche Fälle dem Formenkreis der Periarteriitis nodosa an. Denn diese ist ja in sich nichts Einheitliches und die Meinungsverschiedenheiten über die Histogenese, das tatsächliche Nebeneinander nicht nur verschiedener Stadien, sondern scheinbar verschiedenartiger Gefäßerkrankungen (ganz abgesehen von der so wechselnden Ausbreitung im Einzelfall) zeigen schon zur Genüge die Vielgestaltigkeit der Krankheit. Besonders wertvoll schien mir die Mitteilung eines Falles zu sein, der in sich die Bilder akuter mykotischer Arteriitis, der Arteriitis nodosa verschiedener Typen und rheumatische Bindegewebsveränderungen vereinigt. Er ist wahrscheinlich als die Folge einer Aufpfropfung neuer schwerer, vielleicht auch gemischter Infektion auf dem Boden bereits durch frühere schleichende Infektion umgestimmter Gewebe zu verstehen. Sieht man sich die Vorgeschichte von Fällen der Periarteriitis nodosa genauer an, so stößt man doch sehr oft auf vorhergegangene Infektionen, z. B. mit Streptokokken. Je nach dem im Einzelfall vorliegenden überwiegenden Typus der Gefäßveränderungen wird man die Verwandtschaft der Periarteriitis nodosa mit den Gefäßveränderungen bei akuten Infektionskrankheiten bald höher (*Spiro*, *Semsroth*) bald weniger nahe (*Fishberg*) einschätzen. Dabei wird man der Anschauung von *Semsroth* und *Koch* volle Anerkennung zollen, daß es sich bei den Vorkrankheiten der Periarteriitis nodosa und den ihr verwandten Gefäßerkrankungen nicht allein um eine Umstimmung des Makroorganismus, sondern auch um eine solche des Mikroorganismus handeln wird. Von besonderer Wichtigkeit ist der mehrfach geglückte Nachweis verschiedener Varietäten der Streptokokken im Verlauf eines Krankheitsfalles (Nachweis des Schrifttums und eigene Beobachtungen bei *Semsroth* und *Koch*, ferner bei *Dietrich* und *Siegmund*). In Hinsicht auf die Grenzfälle der Periarteriitis nodosa zu den akut entzündlichen Arteritiden sei noch auf den von *Fishberg* mitgeteilten Fall von Periarteriitis nodosa verwiesen, den der Autor für nicht älter als 6 Tage hält (was mir allerdings zweifelhaft, auch nach seiner eigenen Beschreibung, erscheint). Hier fanden sich ausgesprochene leukocytäre Infiltrate an den Arterienwänden und fibrinöse Exsudationen, teils in die inneren, teils in die äußeren Gefäßwandschichten, bei angeblich unversehrter Media. Auch in diesem Falle waren schwere Streptokokkeninfekte (Erysipel) vorausgegangen. Das Fibrin war teils fädig, teils klumpig oder selbst kugelig (was meines

Erachtens schon für einen teilweise älteren Prozeß spricht), und war auch nicht durchaus nach der *Weigertschen* Methode färbbar. Diese Angaben (und ähnliche des übrigen Schrifttums der Periarteriitis nodosa) sowie *Fishbergs* Abb. 5 und 6 lassen erkennen, daß auch die rheumatischen Gefäßwandveränderungen eine weitgehende Wesensähnlichkeit mit der Periarteriitis nodosa haben. Der Fall *Fishberg* ist weiterhin für uns lehrreich wegen der oben aufgeworfenen Frage, ob wir auch bei nicht-generalisierten, sondern vielleicht nur auf eine Gefäßprovinz beschränkten Gefäßerkrankungen an die Zugehörigkeit zum Rheumatismus denken dürfen. Nun sind, wie der Fall *Fishberg* und manche andere Fälle von Periarteriitis zeigen, häufig bei dieser dem Rheumatismus so nahe verwandten Gefäßkrankheit, nicht selten nur einzelne Organe erkrankt. Die Möglichkeit isolierter Periarteriitis rückt wohl auch die Möglichkeit vereinzelter Arteriitis und Phlebitis rheumatica nahe und gibt einen Beitrag zur Deutung unseres obigen unentschieden gelassenen Falles von fraglich rheumatischer Endophlebitis hepatica.

Wir kehren zur Analyse unserer Beobachtung 4 zurück, die wir als ein besonders lehrreiches Vorkommnis zusammengesetzter akut-degenerativer, zerstörender und entzündlicher, periarteriitischer und rheumatoider Gefäßveränderungen neben echten rheumatischen Bindegewebsveränderungen bezeichnen durften. Bemerkenswerterweise war auch hier eine Beteiligung der Lebervenen vorhanden, die sich somit wiederum als einen Lieblingssort allergischer Gefäßveränderungen verrieten, während an der Niere alle Arten von Vaskulitis und winzige interstitielle rheumatische Granulome vorhanden waren; besonders mannigfaltig waren auch die Gefäßveränderungen der Tonsillen.

Daß auch rheumatische Gefäßerkrankungen ganz vereinzelt vorkommen können, geht aus der wichtigen Arbeit von *v. Glahn* und *Pappenheim* hervor, die leider meinem Schüler *Bredt* und mir zuerst entgangen ist. Die Genannten haben die peripheren Blutgefäße bei sicherem rheumatischen Herzleiden untersucht und „rheumatische“ Arteriitis in 10 von 47 solchen Fällen gefunden; in der überwiegenden Mehrzahl der 10 Fälle aber nur an einzelnen Organen (Lunge, Niere), ja gelegentlich nur an vereinzelter Körperstellen (Aortenklappe, Fettanhang des Dickdarms, Polyp des Coecums). Sie heben sogar als eine Besonderheit hervor, daß zweimal in der Lunge deren sämtliche kleine Arterien befallen waren. Somit rechnen sie die von *Bredt* kürzlich auf meine Veranlassung beschriebenen Formen der Arteriopathia pulmonalis ebenfalls zu den rheumatischen Erkrankungen und zwar wegen der morphologischen Übereinstimmung mit den anderen Fällen rheumatischer Gefäßerkrankung und weil sie neben sicherer rheumatischer Herzerkrankung gefunden wurden. Bisher habe ich nur die Beteiligung der großen Lungenschlagadern an den rheumatischen Herzerkrankungen gekannt (vgl. die Arbeit meines Schülers *A. Gengenbach* über rheumatische Pankarditis 1925); außerdem

sei auf die gleichartige „Mesopulmonitis“ rheumatica verwiesen, die *Chiari* jüngst beschrieb. An den kleinen Lungenarterien sind die Veränderungen meiner eigenen, oben beschriebenen Fälle (1 und 4) dieselben wie bei *Bredt* und bei *v. Glahn-Pappenheim*; zugegeben also, daß sie echt rheumatischer Natur sind, bleibt nur die Frage, ob sie es immer sind, auch dann, wenn wie in den *Bredtschen* Fällen sonst nichts für Rheumatismus spricht, oder ob wir sie nur als allergische Arteriitis in dem Sinne auffassen dürfen, daß es durch eine infektiöse oder sonst toxische Schädigung zur Entwicklung einer Entzündungsbereitschaft gekommen ist und diese nun auch durch einen nichtspezifischen Reiz „explodiert“.

Wir wollen uns bei dem heutigen unsicheren Stande unserer Kenntnisse nicht über die Frage auslassen, inwieweit wir den Begriff der rheumatischen Entzündung so erweitern dürfen, daß darunter auch die eben gekennzeichneten nichtspezifischen Auslösungen der Krankheit und ihrer Rezidive fallen, und zwar nicht nur in dem Sinne von Parallerie (worunter die Immunitätsforschung die Auslösung allergischer Phänomene durch andere als die ursprünglichen Antigene versteht), sondern in dem Sinne, daß auch giftige Substanzen (Nicotin, Adrenalin, Cocain, Zerfallsprodukte körpereigenen Eiweißes) oder gar physikalische, z. B. thermische Schädigungen das entzündungsbereite Gewebe zur Entzündung bringen. Eine solche Vorstellung würde mit der ärztlichen Erfahrung im Einklang stehen, daß bei Rheumatikern Anfälle und Rückfälle durch äußere Schädigungen, wie Abkühlung, Exzesse, Erkältungen, harmlose Infektionen ausgelöst werden können (vgl. auch die Versuche von *Klinge* und *Vaubel*).

Ich möchte aber versuchen, noch einen Schritt weiterzugehen: Mit dem Gesagten ist noch keine Erklärung dafür gegeben, daß einmal rheumatisch entzündet gewesene Körperteile sich wieder entzünden. Deshalb sei auf einen Befund aufmerksam gemacht, welcher mir sowohl in *Bredts* Präparaten als auch in meinen eigenen, vor allem in denen von Fall 2 aufgefallen ist: Die starke Vascularisation der rheumatisch befallenen Gewebsgebiete; ich hielt sie zuerst, als ich sie in der Adventitia der großen Lebervenen bei der Endphlebitis hepatica (Fall 3) sah, für die Folge der Venenverschlüsse und deutete sie als capillare Massenkollateralen, auch noch bei der sog. primären Lungenarteriosklerose konnte es so scheinen, aber dann kam der obige Fall 2, den ich als eine Arthromeningitis vasculosa bezeichnet habe; bei diesem konnten die ungewöhnlich zahlreichen und weiten Capillaren der Gelenkmembranen (vgl. Abb. 4, S. 791) des Herzbeutels und der Adventitia der großen Gefäßstämme keine Kollateralen sein. Man hatte daselbst, wie in den übrigen Fällen, nicht so sehr den Eindruck einer wirklichen Neubildung von capillaren Blutgefäßen — es fehlten alle an Granulationsgewebe erinnernden sproßbildenden — sondern eher den einer dauernden

Erweiterung und Überfüllung sämtlicher vorhandener Blutcapillaren, am ehesten waren sie als eine chronische paralytische Hyperämie zu deuten. Zuweilen sieht man an den Capillaren und Präcapillaren auch Wand-schädigungen (vgl. S. 808). *v. Glahn* und *Pappenheim* heben ebenfalls den ungewöhnlichen Reichtum an strotzend gefüllten Capillaren in den Gebieten um die rheumatisch veränderten Arterien hervor, deuten sie aber als echte Neubildung im Sinne einer kollateralen Bildung, welche durch die Wände der sich endarteriitisch verschließenden Arterien hindurch entstehe; diese Vascularisation hänge mit dem Eindringen der roten Blutkörperchen in die Gefäßwand zusammen und werde durch sie gewissermaßen angeregt. Ich kann dem aus dem Grunde nicht zustimmen, weil die so häufig im Anfangsstadium der rheumatischen Arteriitis durch die Abblätterung des Endothels erfolgende Einpressung von Erythrocyten gerade nicht zur Vascularisation, sondern zu jenem eigenartigen (oben beschriebenen) Untergang der Blutkörperchen und zur gefäßlosen Intima-polypenbildung führt und weil ferner, wie übrigens *v. Glahn* und *Pappenheim* mit Recht betonen, die Zone der „Vascularisation“ über die Gefäßwand und über die Entzündungszone um diese noch hinaus reicht.

Ist die Deutung des eben beschriebenen histologischen Befundes als einer dauernden paralytischen Hyperämie der rheumatischen Gewebszonen richtig, so vermag sie ein Verständnis für die Empfindlichkeit der befallenen Körperorte bei endo- und exogener Schädlichkeit bis zu einem gewissen Grade zu vermitteln. Wir denken dabei an den biologischen Mechanismus des sog. *Auerschen* Phänomens: Hyperämisiert man das Ohr eines sensibilisierten Kaninchens, während das wieder eingespritzte Antigen der Vorbehandlung im Blute kreist, so verursacht eine solche Einspritzung in Blutadern an der hyperämisierten Körperstelle eine schwere anaphylaktische Entzündung. Es wird also durch die Hyperämie die Giftbildung und Giftbindung auf einen bestimmten Körperort abgeleitet. Ähnliche Vorkommnisse (künstliche Schaffung eines *locus minoris resistentiae*) durch örtliche Entzündung bei allergisch-überempfindlich gemachten Versuchstieren sind sonst noch bekannt.

Die klassische allergisierende Erkrankung ist die Tuberkulose; daher sei kurz daran erinnert, daß bei der tuberkulösen Meningitis Gefäßveränderungen vorkommen, welche der im vorhergehenden beschriebenen Arteriitis nicht unähnlich sind. *F. Henschen* hat auf diese Ähnlichkeit ebenfalls verwiesen und bringt noch andere hierher gehörige Beispiele von Arteriitis bei Infektionskrankheiten, bei denen zum Teil auch mit vorher erfolgten Umstimmungen zu rechnen ist.

Der nächste Verwandte der rheumatischen Vaskulitis ist und bleibt aber die Periarteriitis nodosa. Dies sollte mein *Fall 5* beweisen, den man fast mit gleichem Recht als *eine generalisierte miliare Granulomatose* wie als eine ungewöhnliche Form sehr ausgebreiteter Periarteriitis nodosa ansprechen kann. Insofern als hier eine miliare Granulombildung, welche

von den Arterien ausgeht, vorliegt, entspricht er sogar viel eher dem Namen einer nodösen Entzündung der äußeren Arteriengefäßhaut, als es die meisten unter dem Namen der Periarteriitis nodosa beschriebenen Fälle tun. Die Berechtigung, von „nodös“ zu sprechen, wurde, wie man aus dem Schrifttum ersieht, eher in dem streckenweisen Ergriffensein der Gefäßwand als in der wirklichen Knotenbildung derselben gesehen, abgesehen von den Fällen, wo aneurysmatische Säckchen sich ausgebildet hatten. In meiner Beobachtung 5 liegt nun aber ein Fall vor, der wirklich einer produktiven Arteriitis bzw. Periarteriitis seine Entstehung verdankt und wobei Knötchen entstehen, welche in allen Einzelheiten rheumatischen Granulomen entsprechen, vor allem durch den rosettenartigen Aufbau großzelliger histiocytärer Wucherung um primäre Nekrosen des Mesenchyms in Gefäßwand und umgebendem Bindegewebe. Es sei an den Ausspruch *Eugen Fränkels* (1914) erinnert, wonach das „Virus rheumaticum“ primär das Bindegewebe schädige. Wie bei der Periarteriitis nodosa fanden sich hier neben den rheumatischen Granulomen Nekrosen in der Media mit und ohne Blutungen, fibrinoide Verquellungen der Intima, subendotheliale Zellanhäufungen, gewöhnliche lymphocytäre periarterielle Infiltrate, in Venen bemerkenswerterweise wie bei unseren vorigen Fällen ebenfalls Intimaknötchen. Die zahlreichen Riesenzellen, welche neben den wallartigen epitheloiden Wucherungen und den zentralen Nekrosen der Granulome bei flüchtiger Betrachtung an Miliartuberkel denken ließen, kommen, wenn auch selten in so großer Zahl wie hier, bei Periarteriitis nodosa sowohl als auch in rheumatischen Granulomen vor.

Dieser Fall 5 schlägt also gewissermaßen die Brücke zwischen der Periarteriitis nodosa und den rheumatischen Gefäßerkrankungen. Die Einwände, welche *v. Glahn* und *Pappenheim* gegen eine Wesensgleichheit der beiden Krankheiten geltend machen, scheinen mir gegenüber den übereinstimmenden Zügen und der Tatsache, daß die Periarteriitis an sich in sehr mannigfaltigen Abwandlungen auftritt, um so weniger ins Gewicht zu fallen, als die Unterschiede zum Teil solche des Grades und des Ortes, aber nicht wesentlicher Natur sind. Sie betonen, daß bei Periarteriitis nodosa nicht jene beschriebenen eigenartigen Thromben vorkämen, daß sie auch größere Arterienkaliber befallt, daß sie allein makroskopisch sichtbare, z. B. noduläre Veränderungen hervorruft, daß sie eher einen Reichtum an Eosinophilen zeige, fast alles Einwände, welche nach den obigen Beschreibungen meiner Fälle nicht mehr zutreffen.

Auch aus den Versuchen von *W. Metz* scheint eine enge Verwandtschaft zwischen rheumatischen Gefäßveränderungen und der Periarteriitis nodosa sowie beider mit hyperergischen Arteritiden hervorzugehen. Ratten wurden teils mit artfremdem Serum, teils mit steigenden Dosen hämolytischer Streptokokken sensibilisiert. In beiden Fällen ergaben sich Veränderungen, die der Periarteriitis nodosa glichen. Daneben traten bei einigen Versuchstieren rheumatische Gewebsveränderungen auf.

Es ist gewiß eine Forderung der Forschung auf dem Gebiete der speziellen Krankheitslehre, eine möglichst reinliche Trennung der Krank-

heiten zu erzielen; denn in dieser Richtung der verbesserten Differentialdiagnose liegt auch die Hoffnung auf ätiologische und therapeutische Unterscheidungen begründet. Auf der anderen Seite darf nicht vergessen werden, daß die Systematik, wenn sie sich an veraltete Grundsätze hält oder sich überfeinert, auf Holzwege führen kann. Eine Systematik hat nicht nur die Aufgabe, auseinanderzuordnen, sondern auch zusammenzuordnen. Von diesem Gesichtspunkt aus schien es an der Zeit, zu versuchen, die entzündlichen Arterienveränderungen mit gewissen gemeinsamen Kennzeichen einmal zusammenzufassen, nachdem sie teils wegen verschiedener Lokalisation, teils wegen unwesentlicher mikroskopischer Unterschiede zu streng auseinandergelassen wurden. Darüber hinaus glaube ich an der Hand meiner Fälle im vorhergehenden gezeigt zu haben, daß gleichzeitig gleichartige Venenveränderungen beobachtet werden können, worauf bisher entschieden zu wenig geachtet worden ist. Systemerkrankungen in der eigentlichen Bedeutung dieses Wortes sind diese *subakuten und chronischen Vaskulitiden* nicht; dazu beteiligen sie das Gefäßsystem nicht ausgedehnt und gleichmäßig genug; oft sind nur ganz vereinzelte örtliche Veränderungen in abgelegenen Gebieten vorhanden. Im Gegensatz dazu bieten die unter besonderen, bisher üblichen, aber durchaus nicht befriedigenden Namen bekannten Arterienkrankungen Beispiele mehr gesetzmäßiger Lokalisation, so die Thrombangitis obliterans (juvenile *Bürgersche Krankheit*), die Arteriopathia pulmonalis (primäre, idiopathische Lungenarteriosklerose), die Periarteriitis nodosa. Aber schon die letzte Krankheit zeigt das sprunghafte und am Einzelort wechselnde Geschehen: Zwischen den Fällen mit ausgebreiteter Arterienkrankung und bevorzugter wiederkehrender Beteiligung gewisser Arteriengebiete (wie Nieren, Herz, Leber, Milz) und denjenigen mit Verschonung dieser oder fast alleinigem Vorkommen an diesen oder an ungewöhnlichen Orten (Nerven usw.) bestehen große Unterschiede; das gleiche ist bekanntlich hinsichtlich des mikroskopischen Charakters der Krankheit der Fall.

Gegenüber diesen Unterschieden müssen meines Erachtens die wesentlichen Übereinstimmungen in der Natur der genannten Krankheiten in den Vordergrund treten. Gemeinsam ist ihnen in erster Linie die entzündliche Natur der Gefäßerkrankung und ihre Entstehung vom Blute, also von innen¹ her (zum Unterschied der Arteritiden und Phlebitiden durch Übergreifen aus entzündeter Umgebung); gemeinsam ist weiter, daß mit Vorliebe muskuläre Arterien eines bestimmten Kalibers befallen werden, die großen Arterien von vorwiegend elastischem Bau nur von den *Vasa vasorum* aus. Die Mischung von degenerativen bis zu nekroti-

¹ Die Entstehung von der Intima her geht besonders aus den Beobachtungen von mykotischer und ulzerierender Endaortitis und Endopulmonitis (*Siegmund, Mehlin u. a.*), im besonderen neuerdings besonders aus den Arbeiten von *Perle* und *Deutsch, Merklen* und *Wolf* hervor.

sierenden Vorgängen mit solchen exsudativer und entzündlicher Natur darf nicht dazu verführen, daraus Unterordnungen oder verschiedene Krankheitsarten ableiten zu wollen. Das Überwiegen der einen oder anderen Form der Erkrankung kommt nebeneinander oder nacheinander sogar im einzelnen Fall vor, ja an demselben Organ (Niere, Milz, Tonsillen). Aus diesem Grunde scheint mir auch der Streit um die Histogenese z. B. der Periarteriitis nodosa, z. B. die Frage, ob der Prozeß in der Intima, Media oder Adventitia beginnt (für welche drei Ansichten sich Verfechter gefunden haben) eine Frage dritten Ranges, wie sie nur entstehen konnte, weil jeder nur wenige Fälle gesehen haben konnte und oft die Befunde eines Einzelfalles verallgemeinert wurden, der irgendeine Sonderform der Krankheit besonders eindrucksvoll gezeigt hatte.

Sicher ist, daß jede der genannten drei Krankheiten der Arterien und die uns hier besonders angehende rheumatische Arteriitis dazu mit Verquellungen der Gefäßwände beginnen kann, wiederum wechselnd bald nur in der Intima, bald überwiegend in der Media, daß zellige Infiltration oder freie flüssige und gerinnende Exsudation mit echtem Fibrin und mit fibrinoiden Ablagerungen hinzutreten kann und daß der Charakter der Entzündung je nach Stärke und Dauer hierbei sich ändert, daß in allen genannten Formen eosinophile Zellen in wechselnder Anzahl vorkommen, daß es zu Einengung der Lichtung durch proliferative Intimaprozesse bei genügend langsamem Verlauf kommt, daß bei stürmischem Verlauf hingegen Zerstörungsvorgänge an den spezifischen Strukturen (Endothel, glatte Muskulatur, elastische Elemente) einsetzen, welche das Bild jeder einzelnen der aufgezählten Arterienkrankheiten stark abändern können.

Sind wir nun berechtigt, die Thrombangitis obliterans, die Arterio-pathia pulmonalis und die Periarteriitis nodosa in den Formenkreis der Vasculitis rheumatica aufgehen zu lassen? Ich glaube, diese Frage bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse noch nicht unbedingt bejahen zu dürfen. Wir werden höchstens sagen dürfen, daß hier eine zusammengehörige Gruppe rheumatoider Arterienerkrankungen (und wenn wir die Endophlebitis hepatica und renalis dazu nehmen dürfen) rheumatoider Blutgefäßerkrankungen vorliegt und werden die echten rheumatischen Gefäßerkrankungen noch als etwas Besonderes abtrennen. Diese letzteren wären dann in reinster Form anzuerkennen, wenn sie mit Granulombildungen in den Gefäßwänden auftreten oder wenn es sich, unserer in der Einleitung zu dieser Arbeit ausgesprochenen Forderung entsprechend, um eine rheumatische Systemerkrankung des Mesenchyms handelt, d. h. um Fälle, die neben den eigenartigen Gefäßveränderungen auch im freien Bindegewebe rheumatische Veränderungen darbieten (vgl. Fall 1, 2, 4, 5).

Diese strenge Forderung wird zwar nicht immer erfüllt werden können, einerseits deshalb, weil (wie oben in Übereinstimmung mit

Klinge ausgeführt wurde) die granulomatöse Form der rheumatischen Mesenchymerkrankung nicht immer vorhanden zu sein braucht, zweitens weil gerade diejenigen Körperorte, welche bisher als maßgebend für die Diagnose „Rheumatismus“ im anatomischen Sinne angesehen worden sind, nämlich Gelenke, Herz, frei von deutlichen rheumatischen Veränderungen bei sonst zweifellos vorhandenem „Rheumatismus“ der Gefäße und des Bindegewebes oder überhaupt unbeteiligt sein können¹. Deshalb finde ich es auch nicht richtig, diese Lokalisationen zum Angelpunkt der Betrachtung zu machen und entsprechende Bezeichnungen zu wählen, wie etwa „kardiovaskuläre Form chronischer Sepsis“ (*Tschilikin*). *Krylow* hat auf der einen Seite mit Recht auf die Wesensähnlichkeit der Endovaskulitis mit der Endokarditis hingewiesen, aber auch seine Bezeichnung der Chroniosepsis ist zu weit und zu ungenau. Abgesehen davon, daß das Herz frei von Veränderungen bei echten rheumatischen Vaskulitiden sein kann, die genannte Kombination also keine gesetzmäßige ist, dürfte es trotz mancher Ähnlichkeit mit der chronischen Sepsis nicht angehen, diese Gruppe von Arterienerkrankung der chronischen Sepsis unterzuordnen, weil es dabei gerade nicht auf die dauernde Blutinfektion als solche ankommt, sondern auf die Folge eines veränderten Verhältnisses zwischen den Körpergeweben, genauer dem Blutgefäßbindegewebsapparat und den Erregern. Während die Sepsis durch die Allgemeininfektion und die Nachweisbarkeit von Erregern im strömenden Blute gekennzeichnet ist, ist den vorliegenden wie den meisten anderen rheumatischen Erkrankungen die Abwesenheit von Erregern im Blut und in den spezifischen Gewebsschädigungen eigenartig. Entsteht „aufgepfropfte“ Sepsis, so ergeben sich Fälle wie unsere Beobachtung 4, wo Erreger nachweisbar werden und zu den älteren rheumatischen Gefäßveränderungen septisch-mykotische Arteriitiden von zerstörender Form hinzutreten.

Zusammenfassung.

Die Kennzeichnung rheumatischer Erkrankungen kann heute auf morphologischer Grundlage durchgeführt werden.

Im wesentlichen ist der „Rheumatismus“ eine Mesenchymerkrankung, bald mehr systematischer, bald mehr lokaler Natur und begreift als solche Veränderungen des Bindegewebes und der Blutgefäße in sich.

Der Kreis der hierher gehörigen Erkrankungen muß noch erweitert werden, besonders hinsichtlich der rheumatischen Arteriitiden und Phlebitiden.

Es wird am Beispiel von 5 besonders gearteten Fällen versucht, Typen solcher Erkrankungen zu kennzeichnen, die bisher bekannten

¹ Umgekehrt finden sich in einem Bruchteil der Fälle von rheumatischen Herzveränderungen gleichzeitig auch rheumatische Gefäßveränderungen (vgl. die Angaben von *v. Glahn* und *Pappenheim*, S. 824).

Einzelbefunde rheumatischer Gewebsveränderungen zu vermehren und die Verwandtschaft solcher Fälle mit den bekannten Erkrankungen der Thrombangitis obliterans und der Periarteriitis nodosa darzutun. Auf der anderen Seite wird angestrebt, die Grenze zu den echten septischen Veränderungen schärfer zu ziehen durch die Betonung des allergisch-hyperergischen, die rheumatischen Gefäß- und Bindegewebskrankheiten auszeichnenden Charakters. Die 5 Fälle betreffen:

1. einen Musterfall von rheumatischer Mesenchymerkrankung,
2. eine Polyarthritus chronica vasculosa,
3. eine Endophlebitis hepatica (rheumatica ?),
4. eine Mischform zwischen periarteriitischer, septiformer und rheumatischer Gefäß-Bindegewebskrankung,
5. eine periarteriitische rheumatische Granulomatose.

Schrifttum.

Aschoff, L.: Zur Myokarditisfrage. Verh. 8. Tagg dtsch. path. Ges. Breslau 1904. — Diskussion zu *Lüpfke*: Periarteriitis nodosa bei Axishirschen. Verh. 10. Tagg dtsch. path. Ges. Stuttgart 1906. — *Bauer, Erwin*: Zur Anatomie und Histologie des Flecktyphus. Münch. med. Wschr. 1916, Nr 15, 541. — Weitere Untersuchungen über die Histologie des Flecktyphus. Münch. med. Wschr. 1916, Nr 34, 1243. — *Bredt, H.*: Primäre Erkrankungen der Lungenschlagader. Virchows Arch. 284 (1932). — *Cellina, M.*: L'arteria pulmonale nell'infezione reumatica. Cuore 15, No 12, 587 (1931). — *Chiari, H.*: Über Veränderungen in der Arteria pulmonalis in Fällen von Rheumatismus. Beitr. path. Anat. 88, 1 (1931). — Veränderungen in der Arteria pulmonalis in Fällen von akuter rheumatischer Endokarditis. Klin. Wschr. 1930, 1862. — *Corten, M. H.*: Veränderungen an den Lungengefäßen bei der Grippepneumonie. Virchows Arch. 280 (1931). — *Dietrich, A.*: Ref. über Sepsis. Dtsch. Ges. inn. Med. 37. Kongr. 1925. — *Fishberg, A. M.*: Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. 1923, 240. — *Fraenkel, E.*: Diskussionen zum Vortrag *Tilp*. Dtsch. path. Ges. 17. Tagg München 1914, 474. — *Frottingham, C.*: A Case of extensiv bilateral progressive thrombosis of the smaller branches of the pulmonary arteries. Amer. J. Path. 5, 11 (1929). — *Gengenbach, Alfred*: Über rheumatische Pankarditis. Zbl. Path. 36 (1925). — *Glahn, W. C. v. and A. M. Pappenheim*: Specific lesions of peripheral blood vessels in rheumatism. Amer. J. Path. 2, 235 (1926). — *Gruber, B. G.*: Zur Frage der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. 258 (1925). — *Henschen, F.*: L'endovasculite proliférante thromboïétique dans la lésion vasculaire locale. Ann. d'Anat. path. 9, No 2 (1932, Febr.). — Über eine eigenartige mit Thrombenbildung verbundene Reaktion des Gefäßendothels. Acta med. scand. (Stockh.) 65, 539 (1927). — *Jacki*: Über rheumatische Knötchen in der Galea aponeurotica usw. Frankf. Z. Path. 22 (1919). — *Jaeger, Ernst*: Zur pathologischen Anatomie der Thrombangitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. Virchows Arch. 284 (1932). — *Jores, L.*: Pathologie der Blutgefäße. Im Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 2. — *Klinge, F. u. N. Grzimek*: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. VI. Mitteilung: Der chronische Gelenkrheumatismus (Infektarthritis, Polyarthritus lenta) und über rheumatische Stigmata. Virchows Arch. 284, 646 (1932). — *Klinge und Vaubel*: Die Gefäße beim Rheumatismus, insbesondere die Aortitis rheumatica. Virch. Arch. 281, 701 (1931). — *Klinger Heinz*: Grenzformen der

Periarteriitis nodosa. Frankf. Z. Path. **42** (1931). — *Krylow, O.*: Zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Endovaskulitiden und Endokarditiden bei chronischer Sepsis. Z. klin. Med. **105**, 440 (1927). — *Masson*: Bull. Soc. Anat. Paris **20**, 517 (1923). — *Merklen, P.* et *M. Wolf*: Participation des endothéliques artériocapillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. Presse méd. 25. Jan. 1928, No 7, 97. — *Metz, W.*: Die geweblichen Reaktionserscheinungen an der Gefäßwand bei hyperergischen Zuständen und deren Beziehungen zur Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. **88**, 17 (1931). — *Naish, A. E.*: The rheumatic lung. Lancet Juli 1928, 7. — *Nieberle*: Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa bei Tieren. Virchows Arch. **256**, 131 (1925). — *Perle and Deutsch*: The intimal lesion of the Aorta in rheum. infections. Amer. J. Path. **5**, Nr 1, 45 (1929). — *Semsroth* u. *Koch*: Gefäßläsionen bei Allgemeininfektionen. Krkh.forsch. **8** (1930). — *Siegmund, H.*: Gefäßveränderungen bei chronischer Streptokokkensepsis. Z. Path. **35**, 276 (1924). — *Spiro*: Über Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. **227** (1920). — *Tilp*: Noduli rheumatici galeae aponeuroticae. Verh. 17. Tagg dtsch. path. Ges. 1914. — *Tschilikin, W. J.*: Über Veränderungen im Gefäßsystem bei der kardio-vasculären Form von chronischer Sepsis. Krkh.forsch. **8**, H. 6, 443 (1930). — *Vaubel, W.*: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes. Beitr. path. Anat. **89**, H. 2, 374 (1932). — *Wätjen*: Rheumatische Myokarditis. Verh. 18. Tagg dtsch. path. Ges. **1921**, 223. — *Wiesel, J.*: Z. Kinderheilk. **6** (1907).
