

(Aus dem Pathologischen Institut des Cook County Hospitals, Chicago U.S.A.)

Zur Histologie der Herzklappenveränderungen bei der Endocarditis lenta.

Von

Dr. R. H. Jaffé.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Juni 1932.)

Einleitung.

Es ist der Zweck dieser Mitteilung, darzutun, daß der Endocarditis lenta Schottmüller (subakute bakterielle Endocarditis Libman) ein charakteristisches Bild der Klappenveränderungen zugrunde liegt, das sich aber nur dann richtig erfassen läßt, wenn man diese Veränderungen von ihrem Beginne an verfolgt. In der Mehrzahl der histologischen Untersuchungen an entzündeten Herzklappen wird die schleichend verlaufende Form der malignen Endokarditis nicht von der akuten Form abgetrennt und es werden nur die Unterschiede beider gegenüber der rheumatischen Endokarditis hervorgehoben. Jene Forscher, die die Endocarditis lenta gesondert besprechen, betonen das stärkere Hervortreten produktiver Veränderungen, die sie der rheumatischen Endokarditis näher bringen.

Ribbert, der noch den Abscheidungen an der Oberfläche der Klappen die größte Bedeutung zumißt, unterscheidet zwischen Endocarditis verrucosa simplex rheumatica und Endocarditis mycotica maligna ulcerosa, betont aber auch, daß es eine scharfe Grenze zwischen diesen Formen nicht gibt. Die bösartige Endokarditis ist durch die leichte Nachweisbarkeit der Erreger, die weitgehende Zerstörung des Klappengewebes und die große Ausdehnung der Thrombenbildung ausgezeichnet. Den Kokken gegenüber verhält sich die Klappe nicht ganz passiv, sondern sie reagiert durch Wucherung und Exsudation. Besonders wenn die Giftwirkung nur gering ist, entwickelt sich ein zellreiches Granulationsgewebe, das lückenfüllend und organisierend wirkt. Ribbert führt weiterhin aus, daß sich die primären und sekundären Endokarditiden ebensowenig voneinander trennen lassen wie die akuten, subakuten und chronischen. Krischner teilt die Endocarditis maligna in die polypöse und die ulceröse Form ein. Die polypöse Form hat den Charakter der

fibrinös-eitrigen Entzündung. Unter den aus Fibrin, Blutplättchen und Spaltpilzen bestehenden Auflagerungen findet sich ein von Leukocyten durchsetztes, nekrotisches Gewebe, das in ein zellreiches Granulationsgewebe übergeht. In Fällen mit schlecht färbaren und verkalkenden Bakterien kommt es zum Zerfall des Exsudates und zur Organisation, wobei öfters Riesenzellen mit peripher gelagerten Kernen auftreten, die die Rolle von Fremdkörperriesenzellen spielen und bei der Auflösung der Fibrinschollen behilflich sind. Bei der Endocarditis ulcerosa fehlen die Zeichen der Reparation. *Clawson, Bell* und *Hartzell* und *Clawson* und *Bell* heben in einer Reihe von Veröffentlichungen die grundsätzliche Ähnlichkeit zwischen den rheumatischen und bakteriellen Klappenveränderungen hervor. Stets findet sich Exsudation und Wucherung, und es ist vor allem das wechselnde Mengenverhältnis dieser Veränderungen, das zwischen rheumatischer, akuter und subakuter bakterieller Endokarditis gewisse Unterschiede bedingt. Bei der subakuten bakteriellen Endokarditis überwiegt die proliferative Entzündung über die Exsudation, die bisweilen sehr unbedeutend ist. Nekrose von Klappenteilen ist häufig und führt zur Ulceration. In 5 von 46 Fällen kamen vielkernige Riesenzellen, ähnlich den in den *Aschoffschen* Knötchen zur Beobachtung. Der Hauptunterschied zwischen der subakuten bakteriellen und der rheumatischen Endokarditis liegt in der Beschaffenheit des Oberflächenbelages. Das rheumatische Wärzchen zeigt an der Oberfläche nur eine dünne, bakterienfreie Lage von Plättchen und hyalinem Materiale. Bei der subakuten bakteriellen Endokarditis haftet der entzündeten Klappe ein großer infizierter Thrombus an. *Libman* führt aus, daß die subakute bakterielle Endokarditis nur geringe Neigung zur Ulceration zeigt. Die Entzündung der Klappe ist im wesentlichen produktiver Natur, und polymorphe Leukocyten sind verhältnismäßig spärlich. Die Entzündung breitet sich ununterbrochen aus, und die jüngsten Vegetationen bestehen fast nur aus Mikroorganismen. In älteren Vegetationen kommt es zum aktiven Eindringen von Fibroblasten. *Huguenin* und *Albot* sprechen von einer gigantzellulären Reaktion bei der Endocarditis lenta. Sie schildern in den entzündeten Klappen subendokardiale, epitheloidzellige Wucherungen, die sehr an die histiocytären Reaktionen bei der rheumatischen Endokarditis (*Darré* und *Albot*) erinnern. Aufgepfropft auf diese Veränderungen sind Nekrosen und Riesenzellenbildung. Beide sind Ausdruck der Streptokokkenwirkung.

Material.

Unter 35 Fällen, die in allen wesentlichen Punkten dem von *Schottmüller* und *Libman* aufgestellten Bilde der Endocarditis lenta entsprachen, habe ich 6 ausgewählt, die für eine eingehendere histologische Studie besonders geeignet erschienen. Die Fälle kamen wenige Stunden nach dem Tode zur Sektion, so daß die Klappen noch warm fixiert werden

konnten. Ferner waren die Klappen durch vorangehende rheumatische Erkrankungen nicht oder nur geringfügig verunstaltet, und das Bild der Endocarditis lenta stellte sich in fast reiner Form dar. Die Krankheitsdauer lag zwischen 6 Wochen und 11 Monaten. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 21 und 56 Jahren. Zweimal waren Aorten- und Mitralklappe, dreimal nur die Mitralklappe und einmal nur die Aortenklappe von makroskopisch sichtbaren Veränderungen befallen. Sie bestanden aus weichen, polypösen, blaßgelbgrauen, bis zu 3 cm im Durchmesser haltenden Auflagerungen, die einem leicht verdickten Klappengewebe anhafteten. In allen sechs Fällen wurde aus dem Blute der *Streptococcus viridans* gezüchtet.

Für Untersuchungen dieser Art ist es wichtig, auch die makroskopisch unveränderten Klappen miteinzubeziehen, da sich mitunter an ihnen die frühesten Stadien der Veränderungen nachweisen lassen. Ferner ist das Studium zahlreicher Schnitte von verschiedenen Stellen derselben Klappe angezeigt. Gegen die Anheftungsstelle der Klappe nehmen die Veränderungen an Stärke und Alter ab, und besonders an der Kammerfläche der atrio-ventrikulären und an der Gefäßfläche der arteriellen Klappen sieht man häufig junge und kleine Herde, aus denen sich der Werdegang der vollentwickelten Schädigungen erschließen lässt.

Eine Besprechung der anderen Organveränderungen bei der Endocarditis lenta erübrigt sich, da dies in letzter Zeit wiederholt geschehen ist, und ich verweise diesbezüglich auf meine kurze zusammenfassende Darstellung in *Downeys Handbuch der Hämatologie*.

Ergebnis der histologischen Untersuchung.

Betrachtet man den vom Thrombus bedeckten, entzündeten Klappen teil, so erscheinen die histologischen Veränderungen für die Endocarditis lenta wenig charakteristisch. Der Thrombus besteht aus Fibrin, zusammengesinterten Blutplättchen, Leukocyten und Massen von Bakterien, die sich namentlich an der Oberfläche, aber auch in der Tiefe des Gerinnels finden. Die Spaltpilze sind oft, wie schon hier erwähnt sei, zu kleinen Klumpen zusammengeballt, die in einer feinkörnigen Grundsubstanz liegen. Ein nicht seltener Befund ist die Verkalkung der Streptokokken, die schon frühzeitig auftreten kann. In der Tiefe verschmilzt der Thrombus mit dem von Leukocyten mehr oder minder dicht durchsetzen, nekrotischen Klappengewebe.

Die Nekrose ist von entzündlich gewuchertem Klappengewebe umgeben, dessen zellige Zusammensetzung schwankt. Stets finden sich jedoch große, protoplasmareiche Zellen mit runden, eiförmigen oder eingeschnürten Kernen von wechselndem Chromatingehalt und mit einzelnen größeren Chromatinschollen. Einige Zellen haben mehrere solche Kerne. Nahe der Nekrose nehmen diese Zellen oft eine längliche Form an und sind mit ihrer Längsachse gegen die Nekrose gerichtet.

Das Protoplasma scheint gegen die Nekrose zu strömen, in die es häufig übergeht. Neben den großen Zellen beobachtet man Rundzellen vom Lympho- und Histiozytentypus, gelegentlich Eisen beladene Zellen, vereinzelte Plasmazellen und in wechselnder Anzahl vielgestaltigkernige Leukozyten. Diese Zellformen liegen in einem aufgelockerten, ödematös durchtränkten, fibrillären Grundgewebe, das von jungen Capillaren durchzogen ist.

Die geschilderten Veränderungen stellen das fortgeschrittene Stadium eines zelligen Abwehrvorganges des Klappenmesenchyms dar, der, wie ich glaube, für die Endocarditis lenta charakteristisch ist, und dessen Entwicklung sich in der weiteren Umgebung der nekrotischen Auflagerungen, an der dem Verschlußrande abgekehrten Oberfläche und an den makroskopisch unverändert erscheinenden Klappen erkennen läßt.

Die Anschauungen über die Anfangsstadien der Endokarditis gehen bekanntlich auseinander. *Dietrich* und *Siegmund* betonen die Aktivierung des Klappenendothels, dessen Versagen in der Keimvernichtung zur lokalen Haftung der Infektion führen soll. *Cziser* und *Baldarsari* beschrieben bei Infektionskrankheiten ohne makroskopische Endokarditis Quellung und Ablösung des Endothels und Zunahme des subendothelialen Gewebes. Auch *Holsti* schildert als fröhteste und unscheinbarste, oberflächliche Klappenveränderung Endotheldefekte mit Ansammlung von Zellen bindegewebiger Herkunft in der subendothelialen Schichte. Nach *de Vecchi*, der namentlich der Endokarditis im Kindesalter seine Aufmerksamkeit zugewendet hat, zeigt das Endothel im Beginn der Klappenentzündung keine Reaktion. Es löst sich ab und die Zellvorgänge verlaufen in dem des Endothels beraubten Bindegewebe der Klappe. Experimentelle Untersuchungen von *Semsroth* und *Koch* sprechen in gleichem Sinne.

Untersucht man die makroskopisch unveränderten Herzklappen von an akuten Infektionskrankheiten Verstorbenen, so findet man häufig ein Anschwellen der Endothelzellen entlang dem Schließungsrande (Abb. 1a). Spaltpilze habe ich in den kubisch vorspringenden Zellen nicht nachweisen können. Bald schwindet der Kern, und die Zelle wird nekrotisch (Abb. 1b). Gleichzeitig erscheinen in der subendothelialen Schicht länglich-eiförmige Zellen mit deutlichem Zelleib und runden Kernen (Abb. 1a und b). Diese Zellen, die die Neigung zeigen, sich mit ihrer Längsachse senkrecht zur Oberfläche zu stellen, vermehren sich rasch und in den späteren Stadien kommt es dann oft zur Bildung einer Zellpalisade, wie sie schon von *Ribbert* beschrieben wurde. Die oberflächlichen Zellteile werden nekrotisch und verschmelzen miteinander und mit Plättchenabscheidungen aus dem Blute. *Leary* sieht in diesen Zellpalisaden eine spezifische Frühreaktion der rheumatischen Infektion als Ausdruck eines allergischen Zustandes. Dies trifft aber sicherlich nicht zu, denn wohl ausgebildete Zellpalisaden finden sich in jedem Falle von

Endocarditis lenta, vorausgesetzt, daß man zahlreiche Stellen untersucht (Abb. 2). Ich kann vollkommen *de Vecchi* beistimmen, wenn er sagt, daß im Beginn der Endokarditis die Zellreaktion immer die gleiche ist, und daß nur in den späteren Stadien das Bild sich ändert, je nach der Art der Mikroorganismen und dem Widerstand des Individuums.

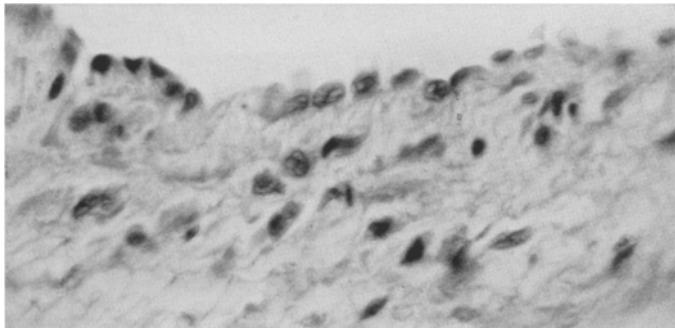


Abb. 1a. Schwellung des Endothels der Mitralklappe in der Gegend des Schließungsrandes und Aktivierung des subendothelialen Mesenchyms. Zenker, Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 1000fach. 20jähriger Mann, gestorben an Staphylokokkenpyämie im Anschluß an eine vereiternde Prostatitis und Vesiculitis. Sektionsnummer: 476/1932.

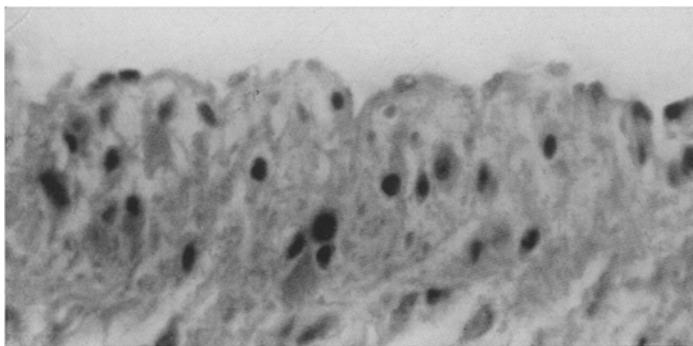


Abb. 1b. Nekrose des Klappenendothels. Die gewucherten subendothelialen Mesenchymzellen zeigen bereits die Neigung, sich mit ihrer Längsachse senkrecht zur Oberfläche zu stellen. Derselbe Fall wie 1a.

Woher stammen nun die großen Zellen, die oft zu Unrecht als „epitheloid“ bezeichnet werden? Es ist überraschend, wie schnell und in wie großer Zahl sie in einem anscheinend zellarmen Gewebe auftreten. *Puhl* konnte mit Hilfe der Vitalfärbung beim Kaninchen eine subendothiale Histiocytenschicht nachweisen. Beim erwachsenen Menschen ist diese Schicht, wenn vorhanden, jedenfalls sehr unscheinbar. Die innige Beziehung der großen Zellen zur fibrillären Grundsubstanz und das Vorkommen aller Stadien der Loslösung von dieser Grundsubstanz haben mich zu der Annahme geführt, daß die fraglichen Zellen zum größten

Teile gereizte Fibrocyten sind. Einzelne von ihnen mögen auch histiocytärer Herkunft sein. Nie habe ich in diesen Zellen phagocytierte Einschlüsse nachweisen können. *Holsti* und *Leary* betrachten die Zellen gleichfalls als Fibrocyten. Unterhalb der Palisade ist das Klappengewebe aufgelockert, enthält junge Blutgefäße und ist von kleinen Rundzellen und freien Wanderzellen durchsetzt. Leukocyten sind spärlich oder fehlen vollkommen (Abb. 2).

Die bisher geschilderten Veränderungen sind, wie erwähnt, für keine Form der Endokarditis charakteristisch. Bei der Endocarditis lenta

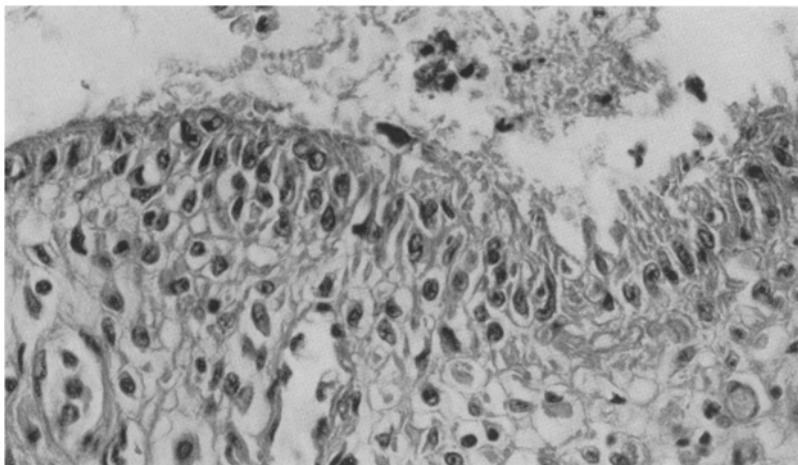


Abb. 2. Subendotheliale Zellpalisade in der Aortenklappe eines Falles von polypöser Endokarditis der Aorten- und Mitralklappe. Zenker-Giemsa. Vergrößerung 1200fach. 25jährige Frau. Krankheitsdauer 11 Monate. Die Krankheit entwickelte sich im Anschluß an einen spontanen Abort im sechsten Schwangerschaftsmonate. Im Blute Strep. viridans.

kommt es nun neben den diffusen zelligen Wucherungen auch zur umschriebenen Knötchenbildung. Die Knötchen quellen aus dem Klappengewebe hervor, wölben sich über die Oberfläche und können dicht aneinander gereiht sein oder einzeln stehen. Die jüngsten Knötchen (Abb. 3) bestehen aus der stark aufgelockerten Grundsubstanz mit feinen elastischen Fäserchen und aus großen verzweigten Zellen mit eiförmigen und runden Kernen. Diese Zellen leiten sich zweifellos von Bindegewebzellen her. Das aufgelockerte Gewebe enthält spärliche, dünnwandige Capillaren. Die Knötchen werden größer und erscheinen fester gefügt, da die die Geweblücken füllende Flüssigkeit gerinnt. Besonders an der Oberfläche der Knötchen finden sich zahlreiche abgerundete Riesenzellen, die mit ihren randständigen Kernen an die Riesenzellen vom *Langhans*-Typus erinnern (Abb. 4 und 5). Diese Ähnlichkeit mag zu der gelegentlich geäußerten Anschauung einer tuberkulösen Ätiologie mancher Fälle von Endokarditis geführt haben (*G. Müller* u. a.). Ob die Riesen-

zellen von aktivierten Bindegewebszellen oder von Histiocyten herstammen, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden und ich möchte beide Möglichkeiten offen lassen. Solange die Knötchen unverändert sind, kann man in ihnen keine Spaltpilze finden.

Das nächste Stadium ist durch Nekrose der Knötchen gekennzeichnet, das häufig, aber nicht immer von Vereiterung gefolgt ist. Die Nekrose beginnt in den oberflächlichen Teilen der Knötchen und schreitet nach der Tiefe zu fort, um über die Grenzen der Knötchen hinaus in das

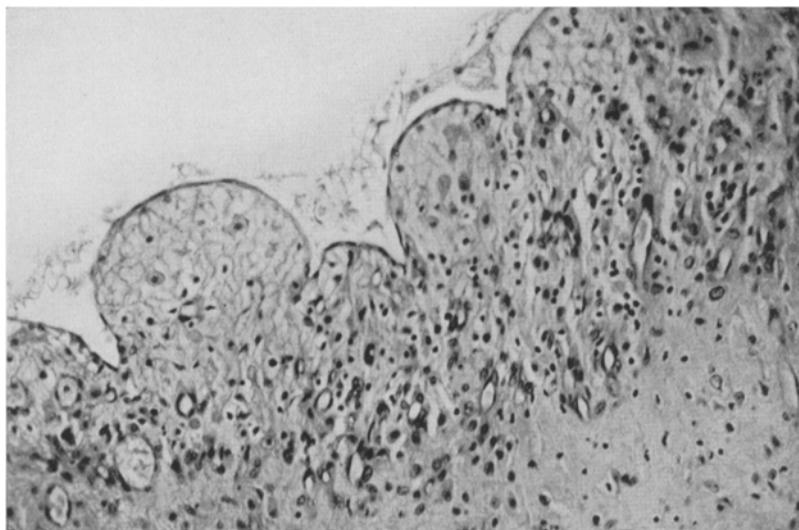


Abb. 3. Junge Knötchen an der Aortenklappe. Polypöse Endokarditis der Aortenklappe. Zenker-Hämalaun Eosin. Vergrößerung 300 fach. 21jähriger Mann. Krankheitsdauer 7 Wochen. Sektionsnummer 403/1932.

Klappengewebe einzudringen und schließlich auch die bindegewebige Mittelplatte zu befallen. Das nekrotische Gewebe hat eine Affinität zum Weigertschen Fibrinfarbstoff, entfärbt sich aber leichter wie echtes Fibrin. Die Oberfläche der nekrotischen Knötchen ist von Spaltpilzwolken bedeckt, doch ist die Nekrose selbst oft frei von solchen, so daß man annehmen muß, daß sie durch Gifte, die aus den an der Oberfläche zerfallenden Bakterien hinausdiffundieren, verursacht wird. Ansiedelung von Mikroorganismen in der Tiefe der Nekrose führt zur Vereiterung, die bei Zerstörung der fibrösen Mittelplatte von Klappendurchbruch gefolgt sein kann. Von besonderem Interesse hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Bakterien und zelliger Abwehr ist das Schicksal der Riesenzellen. Solange die Riesenzellen unversehrt sind, enthalten sie keine Bakterien. Treten im Inneren der Riesenzellen Bakterien auf, — ob sie phagocytiert wurden oder aktiv hineingelangten, läßt sich

morphologisch nicht entscheiden — so verlieren die Kerne ihre Färbbarkeit und verschwinden (Abb. 6). Die abgestorbenen Riesenzellen werden von den Bakterien durchwuchert und so entstehen die Bakterienkluppen,

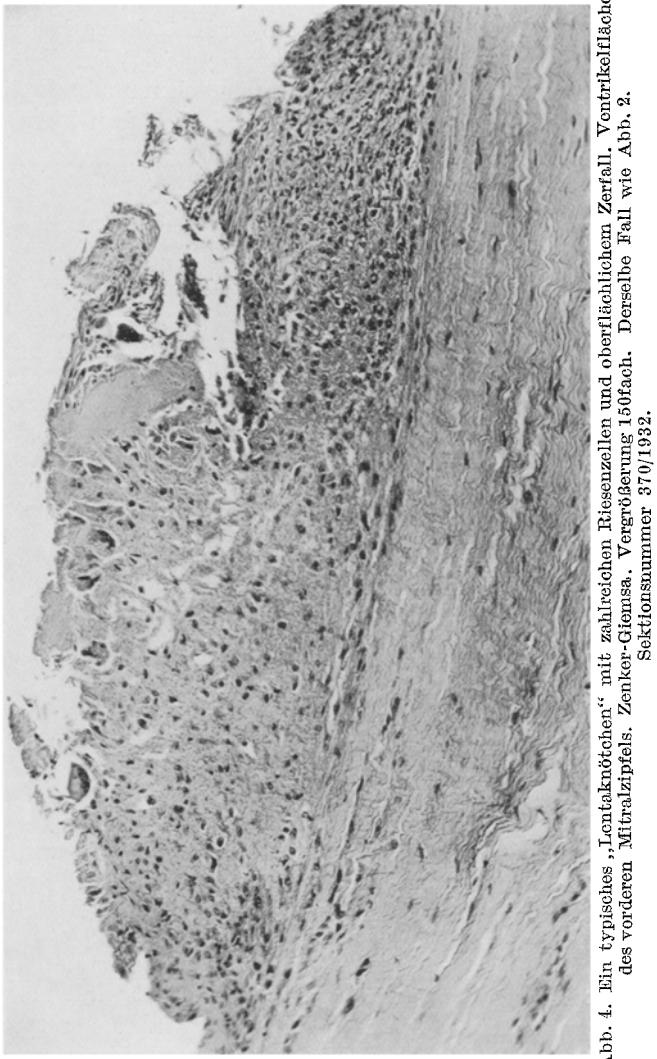


Abb. 4. Ein typisches „Lentaknötzchen“ mit zahlreichen Riesenzellen und oberflächlichem Zerfall. Ventrikelfläche des vorderen Mitralkipfels. Zenker-Giemsa, Vergrößerung 150fach. Derselbe Fall wie Abb. 2.
Sektionsnummer 370/1932.

die früher erwähnt wurden. Bei guter Fixierung und Färbung (*Giemsa*) sieht man um die Bakterienhaufen noch die Reste der nekrotischen Zelleiber.

Wenn es nicht zur Vereiterung der nekrotischen Knötchen kommt, dann können von der Basis Fibro- und Histiocyten in die Nekrose

eindringen und sie zum Teil ersetzen. Man kann hier von Heilungsvorgängen sprechen und in den wenigen Fällen, in denen die Endocarditis

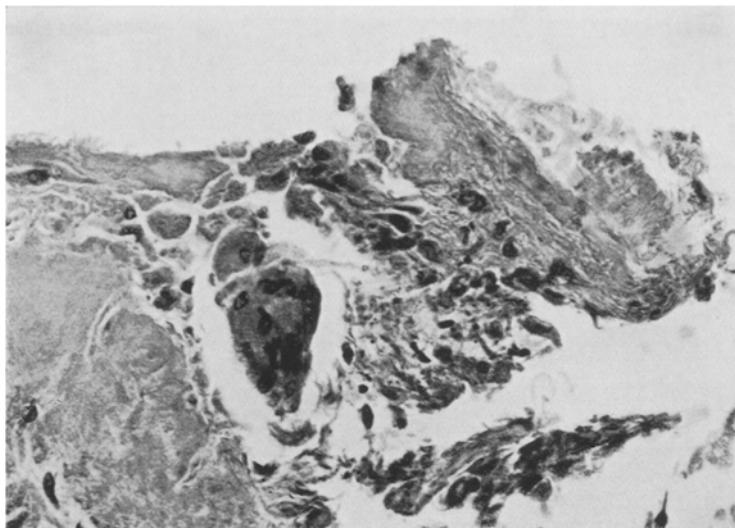


Abb. 5. Eine Riesenzelle in dem Knötchen Abb. 4 bei 600facher Vergrößerung.

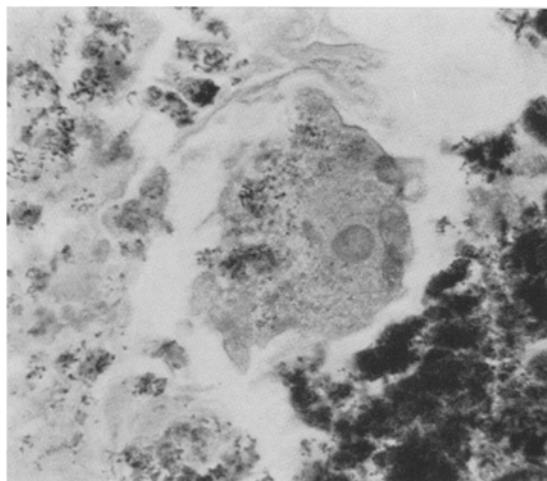


Abb. 6. Eine mit Kokken angefüllte Riesenzelle. Man sieht noch die verblassenden Zellkerne. Zenker-Gram-Weigert. Vergrößerung 1200fach. Fall 6.

lenta wirklich ausheilt (*Libman*), mag dieser Vorgang später das Bild beherrschen.

Das an Spaltpilzen reiche, vereiterte Knötchen wölbt sich als kleiner Absceß oder als Eiterbläschen über die Klappenoberfläche vor. Vom

Blutstrom ist der Eiterherd noch durch eine dünne Schichte nekrotischen, zusammengesinterten Klappengewebes getrennt. Zwischen den Eiterzellen

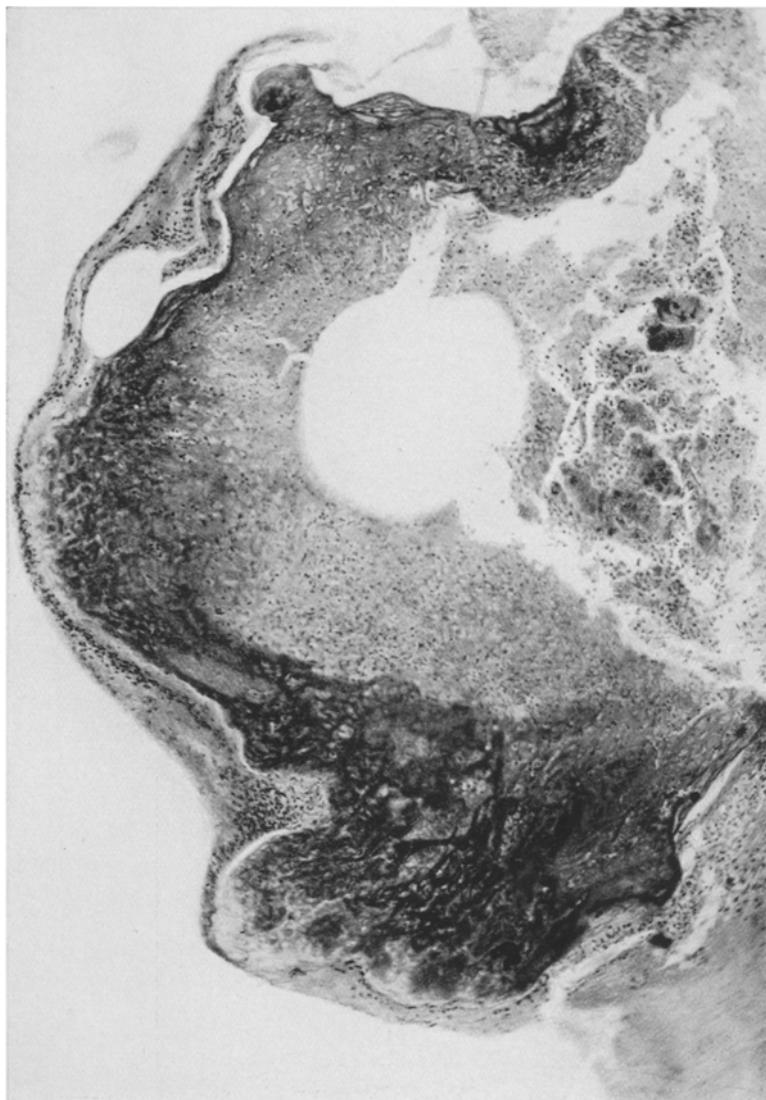


Abb. 7. Vercirtetes Knötkchen in der Mitralklappe. Polypöse Endokarditis der Mitralklappe. Zenker-Giemsa. Vergrößerung 120fach. An der Oberfläche findet sich eine dünne Lage von zusammengesintertem, nekrotischem Gewebe, das seitwärts mit dem gewucherten, subendothelialen Klappengewebe zusammenhängt. Im Eiter reichlich Fibrin und zahlreiche Riesenzellen. 64jähriger Mann. Krankheitsdauer 9 Wochen. Im Blute Streptoviridans. S.-Nr. 467/1932.

scheiden sich Fibrinfäden ab und im Eiter findet man allenthalben die zerfallenden Riesenzellen (Abb. 7). Schließlich bricht der Eiterherd in den Blutstrom durch und die Eitermassen verbacken mit den sich aus dem Blute abscheidenden Fibrinbalken und Plättchen. So entsteht

ein großer, von Eiter durchsetzter, infizierter Thrombus. Die rein nekrotischen Knötchen führen zu viel kleineren Oberflächenthromben.

Der eben geschilderte Vorgang ist der gleiche, welche Klappe befallen sein mag und auch den Vegetationen an den Sehnenfäden der atrioventrikulären Klappen liegt der gleiche Vorgang zugrunde. Die Knötchen an der Gefäßseite der halbmondförmigen Klappen und an der Kammerseite der Zipfelklappen neigen weniger zum Zerfall als die an der entgegengesetzten Seite gelegenen und die Nekrose dringt weniger rasch in die Tiefe ein, da hier die spongiöse Lage fehlt (*Groß und Kugel*).

Unterschiede zwischen der Endocarditis lenta und der Endocarditis septica acuta: Der Hauptunterschied liegt in dem stärkeren Hervortreten der alterativen und exsudativen Vorgänge bei dieser. Das nekrotische, mit zerfallenden Leukocyten und Spaltpilzen vermengte Klappengewebe bildet einen schmierigen Belag, der sich leicht ablöst und zu tiefen Geschwüren führt. Bei der Endocarditis lenta ist Geschwürsbildung seltener (*Libman*). Das nekrotische Gewebe kann auch das Aussehen eines graugelben, weichen Thrombus annehmen. Das makroskopische Bild ähnelt dann der Lentaform. Wegen der kürzeren Dauer sind die produktiven und reparativen Veränderungen geringfügig oder fehlen ganz. Knötchenbildung und Riesenzellen habe ich bei der akuten bösartigen Endokarditis nicht gefunden und das Klappengewebe scheint den Spaltpilzen wehrlos preisgegeben zu sein. Zellpalisaden nahe den Schließungsranden treten auf, doch verfallen sie rasch dem Untergange.

Unterschiede zwischen der Endocarditis lenta und der Endocarditis rheumatica: Wie überall im straffen Bindegewebe des Körpers sich die rheumatische Infektion in Form von knötchenartigen Granulomen äußert, so treten auch bei der rheumatischen Infektion der Herzklappen aus großen Bindegewebsszellen zusammengesetzte Knötchen auf. Eine Reihe von Untersuchern (*Coombs, Swift, Shaw u. a.*) führen aus, daß sich die rheumatischen Knötchen in der Tiefe der Klappe bilden und daß die oberflächlichen Veränderungen sekundär sind, was als Beweis einer Infektion der Klappe von der Kranzarterienzirkulation angesehen wird (*Poynton und Paine*). *Holsti*, der zwischen einer tiefen und einer oberflächlichen Klappenentzündung unterscheidet, glaubt, daß in der Mehrzahl der Fälle beide Vorgänge unabhängig voneinander auftreten. Die isolierte tiefe Entzündung findet sich vorwiegend bei der rheumatischen Entzündung der Klappen des rechten Herzens, während die kombinierte Form im linken Herzen überwiegt. Nach *Clawson, Bell und Hartzell* ist das rheumatische Klappenwärzchen eine umschriebene, entzündliche Schwellung des Klappengewebes. In den frühen Stadien kommen in mäßiger Anzahl vielgestaltige Leukocyten vor, später überwiegen kleine Rundzellen. Das hyaline Material, das sich an der Oberfläche findet, besteht zum großen Teil aus geronnenem Exsudat und ist nicht

ein Produkt des Gewebszerfalles. *Krischner* schildert die rheumatisch entzündete Herzklappe als von Lympho- und Fibrocyten, Makrophagen und Plasmazellen durchsetzt. Oxydasereaktion bringt in der Regel auch Leukocyten zur Darstellung. Diese Infiltrate können sich nach Art der *Aschoffschen* Knötchen anordnen. *Darré* und *Albot* sprechen von subendothelialen Knötchen, die aus verzweigten, umfangreichen, epitheloiden Zellen bestehen und an die *Aschoffschen* Knötchen erinnern.

Aus den geschilderten Angaben geht hervor, daß die rheumatische Endokarditis im wesentlichen produktiver Natur ist. Eine primäre fibrinoide Verquellung oder Nekrose der Grundsubstanz geht wohl der Zellneubildung voraus (*Klinge*), es kommt aber im späteren Stadium nicht zum Zerfall des Knötchens, sondern zu einem Ersatz desselben durch derbes Narbengewebe. Gleich der Mehrzahl der anderen Forscher habe ich in den rheumatischen Klappenknötchen niemals Spaltpilze zur Darstellung bringen können. Der rheumatischen und der Endocarditis lenta ist somit die Knötchenbildung gemeinsam. Das rheumatische Knötchen bleibt spaltpilzfrei und vernarbt, das Lentaknötchen wird nekrotisch und von Spaltpilzen durch- und überwuchert. Später vergrößert es oft. So steht die Endocarditis lenta gleichsam in der Mitte zwischen der akuten septischen und der rheumatischen Form (siehe auch *Clawson* und *Bell* und *Huguenin* und *Albot*).

Unterschiede zwischen der Endocarditis lenta und der Endocarditis simplex (minima, terminalis): Die Endocarditis simplex tritt meist als Endverwicklung von zur Kachexie führenden Erkrankungen, besonders von Leukämie, chronischer Tuberkulose und bösartigen Geschwülsten auf. Es handelt sich um eine oberflächliche Entzündung mit Plättchenabscheidung auf der des Endothels beraubten Klappe. Unter dem Belag kann es zur Palisadenbildung kommen. Meist sind die Auflagerungen spaltpilzfrei oder enthalten nur wenige Diplokokken. Es fehlt Knötchen- und Riesenzellenbildung und die Erkrankung greift nicht in die Tiefe.

Libman und *Sacks* erörtern eine eigenartige Form der Endokarditis, die die Neigung zeigt, sich auf das Wandendokard auszubreiten. Die Erkrankung verläuft fieberhaft mit fortschreitender Anämie. Es besteht meist eine Perikarditis und in der Haut finden sich Petechien mit weißen Zentren und erythematöse Veränderungen. Gelenksentzündungen sind häufig. Es bestehen ferner Symptome, die auf Embolien hinweisen und Leber und Milz sind vergrößert. Blutkulturen bleiben keimfrei. Anatomisch handelt es sich um vegetative Klappenschädigungen, die vorwiegend die Mitral- und Tricuspidalklappe befallen. Ich hatte nicht Gelegenheit, einen solchen Fall histologisch zu untersuchen und muß es daher dahingestellt sein lassen, ob es bei dieser Erkrankung zur Knötchenbildung in den Klappen kommt.

Zusammenfassung.

Die Anschauungen über das Wesen der Sepsis lenta und der rheumatischen Krankheiten werden gegenwärtig von der Annahme einer erworbenen, veränderten Reaktionslage des Organismus gegenüber dem infektiösen Agens beherrscht (*Dietrich, Siegmund, Swift, Klinge, Clawson*). Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß die Keimansiedelung an den Herzklappen durch spezifische oder unspezifische Vorbehandlung, die die Reizbarkeit des Klappenmesenchyms steigert, wesentlich gefördert wird. Für die Sepsis lenta und ihre spezielle Form die Endocarditis lenta ist die überragende Bedeutung der Streptokokken längst erwiesen, wenn auch gelegentlich andere Spaltpilze ein ähnliches klinisches und anatomisches Bild erzeugen können (*Libman, Thayer, Hermann u. a.*). Die Ursache der rheumatischen Krankheit ist noch immer viel umstritten, doch mehren sich die Angaben, die zu gunsten der Streptokokkenätiologie sprechen. Ohne von dem morphologischen Bilde der gesetzten Gewebsreaktion auf die Ursache dieser Reaktion schließen zu wollen, können auch die hier mitgeteilten Befunde im Sinne einer ursächlichen Verwandtschaft zwischen lenta und rheumatischer Endokarditis gewertet werden. Jedenfalls habe ich versucht zu zeigen, daß auch beim Menschen der Streptococcus ein wohl charakterisiertes Granulom erzeugen kann wie dies im Tierversuch schon wiederholt nachgewiesen wurde (*Clawson, Moon und Stewart*).

Die histologischen Frühveränderungen der Endocarditis lenta deuten auf eine Infektion der Klappe vom vorbeiströmenden Blute hin. Die Kranzgefäße und die durch vorangehende Entzündungen neugebildeten Gefäße sind von untergeordneter Bedeutung. Das Hauptfeld der Reaktion ist das subendothiale Gewebe. Hier bilden sich die Knötchen, und zwar hauptsächlich durch Schwellung und Wucherung von Bindegewebszellen. Solange die örtliche mesenchymatöse Reaktion erfolgreich ist, mißlingt der mikroskopische Nachweis von Spaltpilzen. Das Versagen der Reaktion, die Nekrose und Vereiterung der Knötchen, das Überwuchern der Spaltpilze sind das Wesentliche der Endocarditis lenta. Innerhalb der Knötchen erscheinen sie zuerst im Inneren von Riesenzellen, die vorwiegend von den Bindegewebszellen abstammen. Die Riesenzelle erliegt den Spaltpilzen, wirdnekrotisch und von hier breitet sich die Nekrose weiter aus. Der das Entzündungsgebiet bedeckende Thrombus ist sekundär.

In dem mir zur Verfügung stehenden Materiale, das zur histologischen Verarbeitung geeignet war, fanden sich nur Fälle, die durch grüne Streptokokken verursacht waren. Künftige Untersuchungen werden zu zeigen haben, ob in den seltenen Beobachtungen, in denen Influenzabacillen, Meningo- und Pneumokokken die Erkrankung verursachen, das histologische Bild der entzündeten Klappen das gleiche ist. Dann wäre das

Lentaknötchen nicht streptokokkenspezifisch, sondern nur der morphologische Ausdruck einer bakteriellen Allergie.

Schrifttum.

- Baldarsari, V.*: Zbl. Path. **20**, 97 (1909). — *Clawson, B. J., E. T. Bell and T. B. Hartzell*: Amer. J. Path. **2**, 193 (1926). — *Clawson, B. J. and E. T. Bell*: Arch. int. Med. **37**, 66 (1926). — *Clawson, B. J.*: Arch. of. Path. **9**, 1141 (1930). — *Coombs, C. F.*: Rheumatic Heart Disease. Wright Bristol 1924; J. of Path. **15**, 489 (1911). — *Darre et G. Albot*: Ann. d'Anat. path. **6**, 465 (1929). — *Dietrich, A.*: Münch. med. Wschr. **75**, 1328 (1928). — *Groß, L. and M. A. Kugel*: Amer. J. Path. **7**, 445 (1931). — *Hermann, O.*: Zbl. Bakter. **120**, 399 (1931). — *Holsti, O.*: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **5**, 401 (1928). — *Huguennin, R. et G. Albot*: Ann. d'Anat. path. **7**, 490 (1930). — *Klinge, F.*: Verh. dtsch. path. Ges. **24**, 13 (1929); Virchows Arch. **278**, 438 (1930); **279**, 1, 16 (1930). — *Krischner, H.*: Virchows Arch. **265**, 545 (1927). — *Leary, T.*: Arch. of Path. **13**, 1 (1932). — *Libman, E.*: Trans. amer. Assoc. Physicians **37**, 233 (1922); J. amer. med. Assoc. **80**, 813 (1923). — *Libman, E. and B. Sacks*: Arch. int. Med. **33**, 701 (1924). — *Moon, V. H. and H. L. Stewart*: Arch. of Path. **11**, 190 (1931). — *Muller, G.*: Arch. ital. Anat. istol. pat. **2**, 695 (1931). — *Poynton, F. J. and A. Paine*: Researches on Rheumatism. Macmillan London 1913. — *Poynton, F. J. and B. Schlesinger*: Recent Advances in the Study of Rheumatism. Blakiston Philadelphia 1931. — *Puhl, W.*: Z. mikrosk.-anat. Forschg **24**, 237 (1931). — *Ribbert, H.*: Die Erkrankungen des Endokards. Henke-Lubarsch, Bd. 2, S. 205. Berlin: Julius Springer. — *Semsroth, K. and R. Koch*: Arch. of Path. **8**, 921 (1929); **10**, 869 (1930). — *Shaw, A. T. B.*: Arch. Dis. Childh. **4**, 155 (1929). — *Swift, H. T.*: J. amer. med. Assoc. **92**, 2071 (1929). — *Thayer, W. S.*: Edinburgh med. J. **38 I**, 237, 307 (1931). — *de Vecchi, B.*: Arch. of Path. **12**, 49 (1931).