

Virchows Archiv, Bd. 321, S. 637—651 (1952).

Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Wuppertal (Chefarzt: Prof. Dr. O. KOCH)
und der Frauenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. H. R. SCHMIDT-ELMENDORFF).

Herzveränderungen bei experimenteller Tuberkulose mit Bemerkungen zur Frage der infektiös-allergischen Entzündung*.

Von

O. KOCH† und R. BUCHHOLZ.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

In einer Versuchsserie experimenteller Tuberkulose am Meerschweinchen, die die Infektionsbedingungen, die Behandlung und den Infektionsverlauf in verschiedener Weise variierte bzw. zu variieren versuchte, haben wir außer den Veränderungen in den mit bekannter Regelmäßigkeit befallenen Organen auch die Veränderungen am Herzmuskel sowie der Herzinnen- und -außenhaut untersucht. Wir sahen dabei entzündliche Reaktionen wechselnder Art, Ausdehnung und Schwere, die uns unter verschiedenen Aspekten mitteilungswert erscheinen.

Veröffentlichungen über die Beteiligung des Herzmuskels bei den klassischen tuberkulösen Generalisationen, der Miliartuberkulose, sind zahlreich. Wir kennen auch eine Anzahl von Mitteilungen über isolierte Tuberkulose des Herzfleisches. Die meisten Untersuchungen haben sich mit der Frage beschäftigt, ob „unspezifische“ entzündliche Reaktionen am Herzmuskel sowie am Endokard mit einer Tuberkulosekrankheit zusammenhängen oder überhaupt zusammenhängen können. Es ist bekannt, daß der „Phthisiker“ häufig rheumatische Schmerzen hat, und auch rheumatische Veränderungen des Herzmuskels und des Endokards sind mit einer Tuberkulosekrankheit, besonders mit der Lungentuberkulose, in Zusammenhang gebracht worden. Die Diskussionen konzentrieren sich auf die Fragen, ob der zugrunde liegende tuberkulöse Prozeß als allergisierendes Moment zu betrachten sei, ob es unmittelbare, vom Tuberkulosebacterium ausgehende Wirkungen seien oder eventuell eine Mischinfektion bei dem Zustandekommen der Herzveränderungen im Vordergrund ständen. Wir sind uns durchaus bewußt, daß eine experimentelle tuberkulöse Infektion eines Meerschweinchens nicht mit den Bedingungen bei der chronischen Organtuberkulose des Menschen zu identifizieren ist; wir haben aber Befunde erhoben, von denen wir annehmen dürfen, daß sie mit entsprechenden Beobachtungen beim Menschen zur Diskussion gestellt werden können.

* Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. vet. h. c. R. RÖSSLER zum 75. Geburtstag gewidmet.

Wir verzichten unter Berücksichtigung unseres engeren Themas darauf, die entsprechende klinische Literatur anzuführen. Zusammengefaßt sind die skizzierten Fragestellungen in verschiedener Weise beantwortet. MASUGI, MURASAWA und YASHU nehmen an, daß die entzündlichen Prozesse in Myo- und Endokard das Ergebnis der unmittelbaren Erregerwirkung seien. ROESSLE, WÄTJEN, SIEGMUND, MASSHOFF, KLINGE möchten die Sensibilisierung des Organismus durch die Tuberkulose für die Auslösung der entzündlichen Reaktionen am Herzen verantwortlich machen oder halten sie doch wenigstens für möglich, und schließlich stellen ÜHLINGER, FRANZ den tuberkulösen Entzündungsherd bzw. den Erreger selbst in den Hintergrund und sehen in der „Mischinfektion“ das allergisierende Moment. HUEBSCHMANN hält die morphologische Abgrenzung spezifischer und unspezifischer Herde im Herzen bei der Tuberkulose für nicht einfach und warnt vor einer Festlegung, inwieweit ein Herd als tuberkulös im weitesten Sinne bezeichnet werden kann oder nicht.

Experimentelle Ergebnisse zu unserer speziellen Fragestellung, nämlich des Zustandekommens entzündlicher Herzveränderungen bei der Tuberkulose von Versuchstieren, liegen nur von SCHWARTZ und BIELING sowie WUHRMANN vor. Es gelang ihnen mit gleicher Versuchsanordnung bei Kaninchen, die durch Infektion des Hodens mit Tuberkulosebakterien, Typus bovinus, vorbehandelt waren, durch Reinfektion nach 3 Wochen neben den Erscheinungen einer Miliar tuberkulose im Herzmuskel entzündliche Veränderungen zu erzeugen. Sie waren zum Teil mehr diffus ausgebreitet, zum Teil knötchenartig und erinnerten durchaus an die Bilder, die WUHRMANN beim lungentuberkulösen Menschen als akute Myokarditis ausführlich beschreibt. Bei nur einmal infizierten Tieren fehlten diese entzündlichen Infiltrate entweder ganz oder traten nur wenig in Erscheinung. Damit bringen SCHWARTZ und BIELING und WUHRMANN die Entstehung der Herzmuskelentzündung zwar mit der Tuberkulose selbst in Verbindung, stellen aber heraus, daß die Prozesse vorwiegend bei den vorinfizierten, d. h. umgestimmten, allergischen Versuchstieren zustande kommen. Auch in seinen Ausführungen über die Herzbefunde bei der Tuberkulose des Menschen betont WUHRMANN, daß die Myokarditis neben frischen Schüben einer chronischen Lungen-tuberkulose festgestellt wurde, also auch hier die früheren Tuberkuloseschübe eine sensibilisierende Rolle spielen. Wir werden besonders zu dieser Frage Stellung zu nehmen haben.

Methodik.

Unsere Versuche liefen mit einzelnen Variationen, die hier nicht interessieren können, bzw. die wir erwähnen werden, wenn sie von Bedeutung sind, in 4 Hauptgruppen.

1. Eine Gruppe von Meerschweinchen wurde nur tuberkulös infiziert.
2. In einer zweiten Gruppe wurden die Tiere infiziert und mit Trypanblau „blockiert“.

3. In der dritten Gruppe erhielten die Tiere nach der Infektion und Blockade zur Behandlung TB I/698.

4. Die letzte Hauptgruppe wurde nach der Infektion nicht blockiert, sondern nur mit TB I/698 behandelt.

Es ist selbstverständlich, daß jeweils Kontrollgruppen mitliefen, d. h. Tiergruppen, die nur mit Trypanblau gespeichert, nur TB I/698 oder beides erhielten.

Zu unseren Versuchen verwendeten wir Meerschweinchen mit einem Gewicht von etwa 400 g, die mit $\frac{1}{5}$ mg einer Kultur von Tuberkelbakterien des Typus humanus mit mittlerer Virulenz an der Innenseite des rechten Hinterschenkels infiziert wurden.

Behandelt wurden die Tiere mit einer 1%igen Aufschwemmung von TB I in physiologischer Kochsalzlösung. Die Tiere wurden wöchentlich gewogen und die sich daraus ergebende Menge TB I, berechnet auf 3 mg/kg Körpergewicht, täglich subcutan injiziert.

Die „Blockierung“ des Retikelzellsystems führten wir mit einer 1%igen Trypanblaulösung (Trypanblau Bayer) durch, die nach den Angaben von ROMEIS hergestellt wurde. Hiervon erhielten die Tiere zunächst an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 3,0 cm³/kg Körpergewicht und nach je weiteren 7 Tagen während der ganzen Versuchszeit wiederum je 3,0 cm³/kg Körpergewicht.

Die Problematik einer Beeinflussung des Retikelzellsystems durch Speicherung mit einem kolloidalen Farbstoff ist in der Literatur eingehend diskutiert worden. Im Rahmen einer früheren Arbeit (O. KOCH und BUCHHOLZ) haben wir die Angaben der Literatur und die verschiedenen Ansichten der betreffenden Untersucher kurz zusammengefaßt. Auf Grund eigener Versuche, die auch mit den Versuchen von JAFFÉ, PAGEL und GARCIA-FRIAS übereinstimmen, kamen wir zu dem Ergebnis, daß eine experimentelle Tuberkulose bei geringer Auffüllung des Retikelzellsystems mit einem kolloidalen Farbstoff (Trypanblau) unbeeinflußt verlief. Wir konnten aber auch zeigen, daß bei der von uns gewählten Dosierung trotz unbeeinflußten Verlaufes der Tuberkulose durch die Trypanblauspeicherung eine Hemmung einzelner Funktionen des Retikelzellsystems eingetreten sein mußte. Wurden die infizierten Tiere mit TB I/698 behandelt und mit den gleichen Dosen Trypanblau „blockiert“ wie die unbehandelten Tiere, dann konnte eine deutliche Abschwächung der TB I-Wirkung festgestellt werden. Die Versuche liefen über 7 Wochen. Danach wurden die Tiere getötet, obduziert und die Organe in üblicher Weise fixiert und histologisch verarbeitet. Starben Tiere spontan, so wurden jeweils aus den übrigen Versuchsgruppen bzw. aus der wichtigsten Vergleichsgruppe auch Tiere getötet, um entsprechende Zwischenbefunde zu haben bzw. den Einfluß interkurrenter Krankheiten zu überprüfen. Im Versuch waren insgesamt 89 Tiere. (Methodische Einzelheiten vgl. unsere oben angeführte Arbeit.)

Wir haben bei unseren Versuchstieren unter Bedingungen, die wir anschließend im einzelnen besprechen, Veränderungen am Herzmuskel,

an der Herzinnenhaut und vereinzelt auch am Epikard gesehen; die letztgenannten Entzündungen der äußeren Herzhaut waren gewöhnlich von Herden der Muskulatur aus fortgeleitet und haben hier kein entscheidendes Interesse. Die entzündlichen Prozesse am *Myokard*, die wir zusammengefaßt hier besprechen, um jeweils darauf hinweisen zu können, da sie sich wiederholen, sind folgende:

1. Ödem des Interstitiums, Auflockerung der Muskulatur bis zur Myolyse und Histiocytenmobilisation. Fibrinoide Verquellungen der

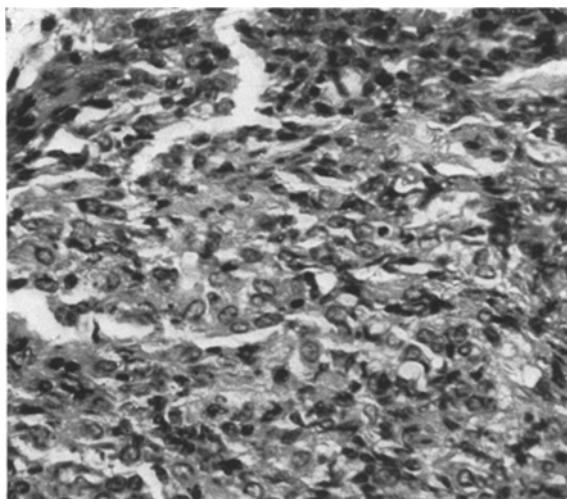


Abb. 1. Seröse Myokarditis mit beginnender Myolyse. Tier 762 — infiziert — blockiert — behandelt. H.-E. Vergr. 300 mal.

Gefäßwand, Endothelauflockerung und -schwellung. Die Abb. 1 zeigt einen solchen Herd. Im ganzen ist die Faserstruktur noch eben zu erkennen. Sie ist durch Lücken und Spaltbildungen aufgelockert. Die Fasern erscheinen verquollen, aufgehellt, feinkörnig bis zerbröckelt. Die Kerne gelegentlich verklumpt oder auch vacuolisiert. Die Zellen des Interstitium geschwollen und vermehrt.

2. Infiltrate. Neben diffusen Histiocytenmobilisationen, die man auch beim aufgespeicherten Tier ohne jede andere Maßnahme sieht, beobachteten wir zellige Infiltrate. Sie erschienen weniger als diffuse Infiltration, sondern saßen viel häufiger an oder um Gefäße. Ihre Zusammensetzung verschob sich in kleinen Grenzen, indem einmal Lymphocyten, Plasmazellen und auch einzelne Leukocyten, zumeist aber mobilisierte Histiocyten im Vordergrund standen. Abb. 2 zeigt eine mehr diffuse Myokarditis, Abb. 3 und 4 die häufige herdförmige Anordnung. Es sind mäßig polymorphe längliche und rundliche Zellen. Der Kern zeigt regelmäßig gute Chromatinstrukturen, das Plasma ist

zart bis deutlich basophil. Die Infiltrate beschränken sich vorwiegend mit den größeren Gefäßen auf die Bindegewebssepten. Die Gefäßwand ist dabei unregelmäßig verquollen oder erscheint auch morphologisch unbeeinflußt. Die angrenzenden Muskelfasern sind dabei weitgehend intakt; sie reichen mit gut erkennbarer Struktur bis unmittelbar an das infiltrierte Interstitium heran, wobei sich kleine Zellinfiltrate zwischen die Fasern schieben. Die Herde haben wechselnd spindelige Gestalt,

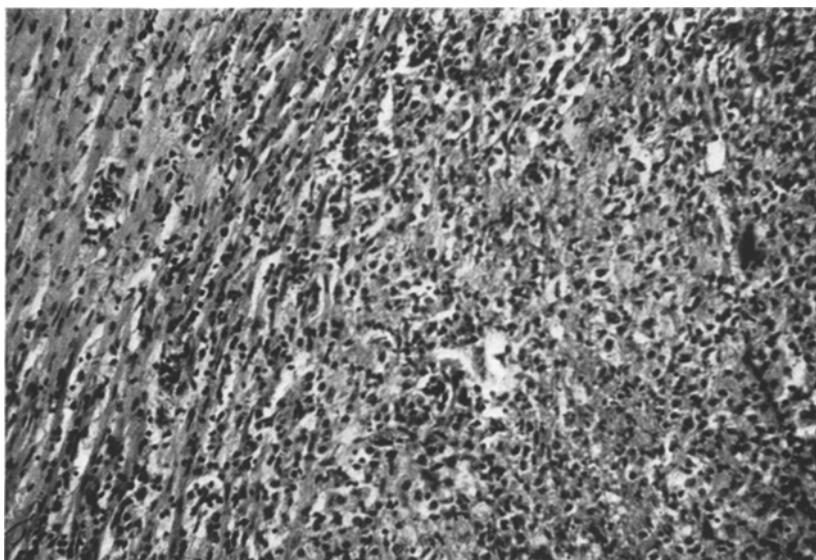


Abb. 2. Mehr diffuse Myokarditis; rechts im Bild Muskulatur in Nekrobirose. Tier 1359 — infiziert — blockiert — behandelt. van Gieson. Vergr. 150 mal.

umfassen das ganze Gefäß oder sitzen sickel- und knötchenförmig dem Gefäß an. Tuberkulosebakterien sind in diesen Herden nicht nachweisbar.

3. Typische tuberkulöse Herdbildungen. Ihr Aufbau war wechselnd. Wir sahen Herde vorwiegend in der exsudativen Phase mit nur spärlichem Wall von Granulationen mit Epitheloidzellen, besonders auch Lymphocyten und vorwiegend granulierende Herde, in denen nur noch spärliche Verkäusungsreste erkennbar waren und die Masse des Herdes von Reticulumzellwucherungen bis Epitheloidzellen gebildet war (Abb. 5).

Damit sind Befunde beschrieben und gezeigt, wie sie bei der Tuberkulose des Menschen auch vorkommen und wiederholt diskutiert worden sind (vgl. zuletzt WUHRMANN, FRANZ, MASSHOFF).

Am *Endokard* sahen wir Veränderungen, die von feinen Auflocke rungen und Verquellungen des subendothelialen Bindegewebes bis zu

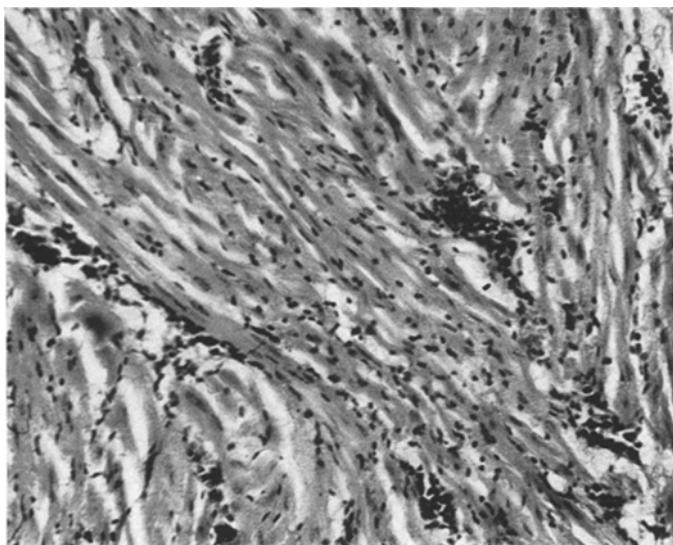


Abb. 3. Vorwiegend herdförmige Myokarditis; perivasculäre Infiltrate. Tier 790 — infiziert — blockiert — behandelt. van Gieson. Vergr. 150 mal.

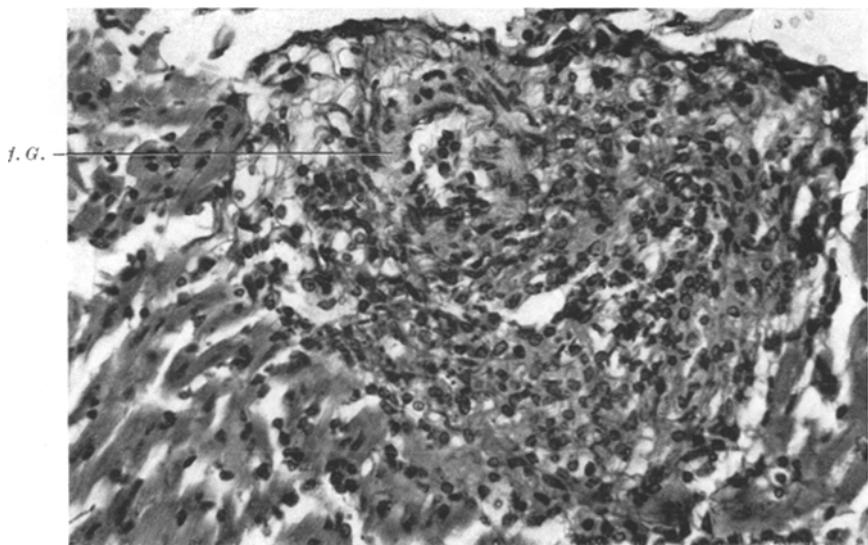


Abb. 4. Herdförmige Myokarditis; Ödem und Aufquellung des Bindegewebes, fibrinoide Verquellung der Gefäßwand (*f. G.*), Schwellung und Aufrichtung der Endothelien, vorwiegend histiocytäres Infiltrat. H.-E. Tier 769 — nur tuberkulöse Infektion. Vergr. 300 mal.

feinen und groben Granulombildungen reichen. Die zellige Zusammensetzung der Herde ist die gleiche wie bei den perivasculären Infiltraten und die gleiche wie man sie auch bei den experimentell erzeugten „rheumatischen“ Veränderungen sieht (KLINGE, SIEGMUND). Wir geben in Abb. 6 einen solchen Herd wieder. Ein Ausschnitt aus einem dieser Herde (Abb. 7) läßt die seröse Durchtränkung besonders deutlich erkennen.

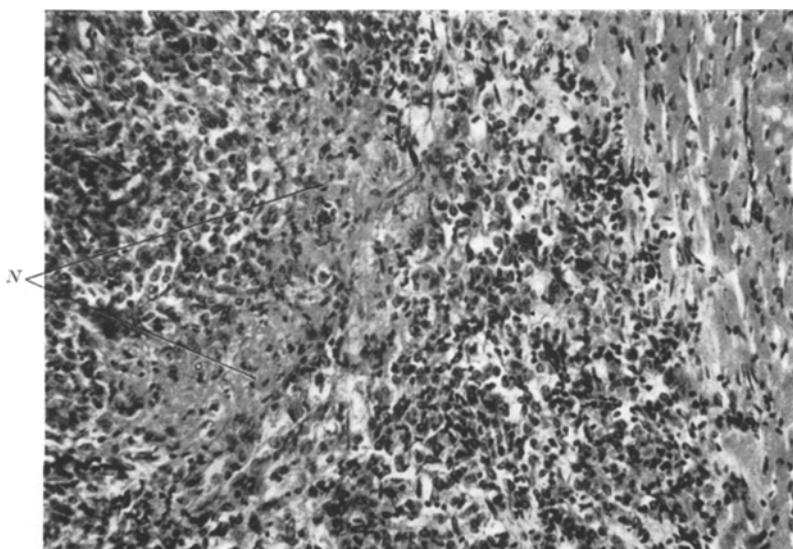


Abb. 5. Tuberkulöse Myokarditis: Herd mit zentraler käsiger Nekrose (N) und bunter zelliger Infiltration mit Leukocyten, Lymphocyten und Histiocyten. Tier 791 — infiziert — blockiert — behandelt. van Gieson. Vergr. 150 mal.

Unter welchen Versuchsbedingungen traten diese Herdbildungen auf?

Wir haben in keinem Falle die gezeigten entzündlichen Veränderungen am Herzen gesehen, ohne daß die tuberkulöse Infektion angegangen war. Innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen sowie nach verschiedener Dauer der Versuche waren die pathologisch-anatomischen Befunde an den Versuchstieren weitgehend gleichmäßig. Es ist selbstverständlich, daß auch bei guter Auswahl der Tiere geringe Gewichtsdifferenzen vorliegen, und auch eine Erregeraufschwemmung, die zur Infektion benutzt wird, kann nicht als homogen betrachtet werden. Die Infektionsgröße wird in geringen Grenzen schwanken. Die Speicherung des Retikelzellsystems und die Behandlung haben wir allerdings stets genau nach dem laufend kontrollierten Tiergewicht durchgeführt. Wir glauben, daß dies der wesentliche Grund ist, daß die tuberkulösen Veränderungen in den einzelnen Versuchsgruppen so weitgehend konstant waren.

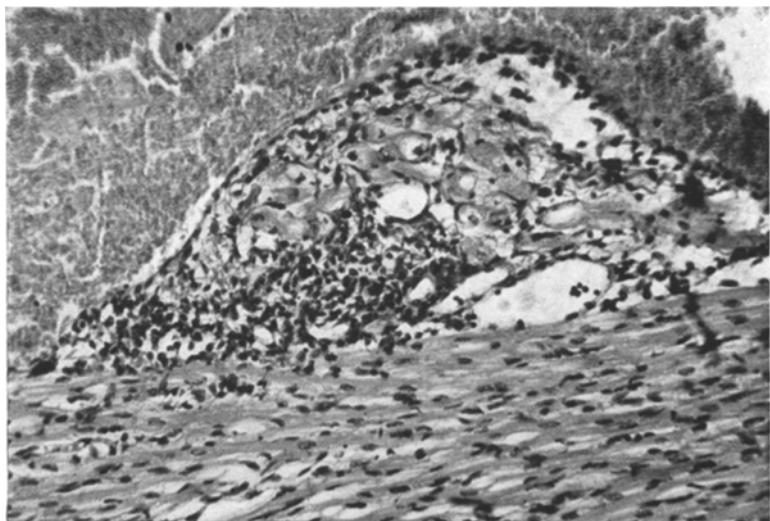


Abb. 6. Endokard: hochgradige Verquellung und ödematöse Durchtränkung des subendothelialen Gewebes mit beginnender Granulombildung. Tier 108 — infiziert — blockiert — behandelt. van Gieson. Vergr. 150 mal.

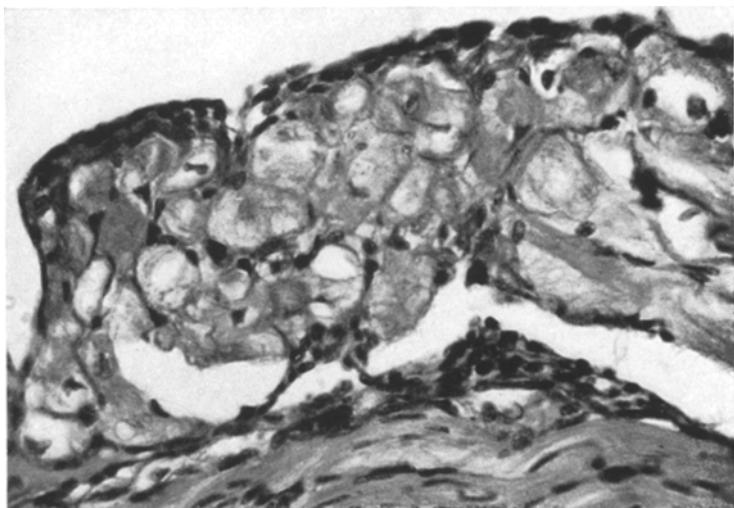


Abb. 7. Hochgradige Verquellung des subendothelialen Gewebes, beginnende Zellmigration. Tier 800 — infiziert — blockiert — behandelt. van Gieson. Vergr. 300 mal.

Um ein klares Bild über die Faktoren zu gewinnen, die bei den verschiedenen Variationen der Versuchsbedingungen für die Entwicklung der Herzveränderungen bedeutungsvoll sein können, diskutieren wir sie einzeln.

1. Infektionsdauer. Die Tiere waren bis 7 Wochen im Versuch. Lassen wir alle anderen Faktoren unberücksichtigt, so fanden sich bei Tieren, die in den ersten 14 Tagen eingingen, keine Herzveränderungen. In der 3. Woche gingen 14 Tiere ein, von denen 5 Herzveränderungen aufwiesen. In der 4. Woche waren es 5 verendete oder getötete Tiere, von denen 4 Myo- oder Endokardreaktionen zeigten. In der 7. Woche konnten wir schließlich bei 26 vorwiegend getöteten Tieren 15mal Herzveränderungen nachweisen; d. i. bei mehr als der Hälfte der Versuchstiere. Im ganzen darf der Zusammenhang wohl so formuliert werden, daß von der 3. Woche von der Infektion an zunehmend entzündliche Herzveränderungen auftreten.

2. Infektionsdauer und Art der Herzmuskelprozesse. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Art der Veränderungen am Herzfleisch und an der Herzinnenhaut und der Dauer der Infektion. Wir haben in der 3. Woche bereits typische übermiliare tuberkulöse Herde neben ödematöser Auflockerung, interstitieller Zellmobilisation und perivasculären Herdbildungen bemerkt und umgekehrt das gleiche in der 7. Versuchswocche.

3. Schwere der tuberkulösen Organveränderung und Herzbeteiligung. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Reichweite, der Dichte und der Herdgröße der Durchseuchung und der Myo- bzw. Endokarditis. Die Herzveränderungen sind auch nicht mit bestimmt charakterisierten Organveränderungen kombiniert, d. h. daß wir sie nicht oder vorwiegend bei verkäsenden oder granulierenden tuberkulösen Herden der übrigen Organe gesehen hätten. Die Empfindlichkeit — Sensibilisierungsfähigkeit — des Herzens ist in unseren Versuchen nicht abhängig von dem Durchseuchungsgrad oder der sich entwickelnden Durchseuchungsresistenz.

4. Herzveränderungen bei TB I/698-behandelten Tieren. Wir fanden bei keinem Versuchstier, untersucht 21 Tage bis 7 Wochen nach der Infektion und TB I-Behandlung eine Herzveränderung, so daß wir schließen dürfen, daß die TB I-Behandlung ihre Entwicklung verhindert hat. Dabei waren die Infektionen durchaus nicht durch die TB I-Zufuhr „im Keime“ erstickt, sondern wir fanden, was wir bereits a. a. O. beschrieben haben, daß die Behandlung mit der von uns gewählten Dosierung die Generalisation nicht verhindert und man auch regelmäßig morphologisch mehrere Schübe nachweisen kann. Die einzelnen Herde fanden sich allerdings, verglichen mit den geläufigen Bildern der unbeeinflußten Meerschweinchentuberkulose, in günstiger Form: sie waren durchweg granulierend, faserbildend, häufig völlig vernarbt. Die Behandlung muß sich demnach unter anderem so auswirken, daß die gewebsschädigende Wirkung aufgehoben ist (bakteriostatischer Effekt)

und gleichzeitig eine „Entgiftung“ oder Ablenkung bzw. Verminderung der Paraproteinose bewirken, die nicht mehr sensibilisierend wirkt.

5. *Herzveränderungen bei gespeicherten und infizierten Tieren.* Verglichen mit den Tieren, die lediglich tuberkulös infiziert wurden, ließen die Meerschweinchen dieser Versuchsgruppe Herzveränderungen in gleicher Häufigkeit nachweisen. Das entspricht unserer Feststellung, daß wir bei der Speicherung, wie wir sie durchführten, auch im übrigen Tuberkuloseablauf keine Abweichung gegenüber der nur infizierten Kontrollgruppe sahen. Auch die Art der nachgewiesenen Herzveränderungen läßt keinen Einfluß der „Blockade“ ablesen. In beiden Versuchsgruppen, d. h. bei reiner Infektion und bei den infizierten und blockierten Tieren, wurden interstitielle Herdbildungen; subendokardiale Granulome und tuberkulöse Herde gesehen.

6. *Herzveränderungen bei Infektion, Speicherung und Behandlung.* Im Gegensatz zu der Versuchsgruppe, in der die infizierten Tiere nur TB I-behandelt wurden und keine Herzveränderungen auftraten, konnten wir jetzt, wenn gleichzeitig, vor oder nach dem Einsetzen der Behandlung Trypanblau zugeführt wurde, zahlreiche Herzherde nachweisen. Es ist die Gruppe, in der wir die zahlreichsten und auch verschiedenartigsten Herde im Muskel und an der Herzinnenhaut sahen. Wir können demnach feststellen, daß der eindeutig günstige Einfluß der TB I-Behandlung, den wir, wie andere, früher auf den Gesamtverlauf der Tuberkulose und jetzt auf das Zustandekommen der Herzveränderungen feststellen konnten, durch die Farbstoffzufuhr mit Aufspeicherung des Retikelzellsystems verhindert oder eingeschränkt wird. Dabei zeigte sich sogar noch eine gewisse Abwandlung zum ungünstigen Verlauf, indem sowohl die Gesamtuberkulose ungünstiger und die Herzveränderungen etwas häufiger waren, wenn die Speicherung mit Behandlungsbeginn oder kurz danach einsetzte, im Gegensatz zu solchen Tieren, die erst, nachdem die Behandlung 14 Tage durchgeführt war, aufgespeichert wurden. Mit anderen Worten, je früher wir die Thiosemicarbazondruck durch Speicherung „bremsen“, um so ungünstiger verläuft die Tuberkulose und um so häufiger wird auch das Herz beteiligt.

Es ist bekannt, daß bei „blockierten“ Versuchstieren die Antikörperbildung im Experiment unterdrückt bzw. gehemmt werden kann. Wir haben in unserer vorgehenden Arbeit uns zu der Problematik des Zusammenhangs der Farbstoffspeicherung mit der Funktionsbeeinflussung des Retikelzellsystems geäußert. Jedenfalls kann nicht gesagt werden, daß das gespeicherte Retikelzellsystem funktionslos ist und auch nicht, daß alle Funktionen gleichmäßig beeinträchtigt sind. Es kommt bekanntlich bei entsprechender Belastung des Retikelzellsystems zur schnellen und ausgiebigen Zellneubildung, wobei diese Zellen anfänglich nicht speicherungsfähig sein sollen (HESSE). Inwieweit diese neugebildeten Zellen Ausgleichsfunktionen haben, ob sie eventuell bei längerer Versuchsdauer auch überkompensieren, ist für die Einzelfunktion schwer entscheidbar. Unter den Bedingungen unserer Experimente muß die Funktion des Retikelzellsystems, soweit

sie mit der Sensibilisierung zusammenhängt, unbeeinflußt sein, während seine mit der Infektionsüberwindung oder TB I-Wirkung (a. a. O.) gekoppelten Aufgaben hemmend beeinflußt wurden. Wir erwähnen diese Tatsache lediglich, obwohl sie in dem Zusammenhang des Themas nur am Rande interessieren.

Die Versuchsergebnisse lassen sich kurz zusammenfassen:

1. Bei einmaliger tuberkulöser Infektion treten beim Meerschweinchen bei einem Teil der Versuchstiere Herde am Myo- und Endokard auf. Nach ihrem morphologischen Charakter sind sie teils unspezifisch und gehören in den Kreis der allergisch-hyperergischen Gewebsveränderungen, zum Teil sind sie spezifisch als sie die Bauelemente des tuberkulösen Herdes und Tuberkulosebakterien enthalten.
2. Die Behandlung mit TB I/698 verhindert die Entwicklung aller Herde im Herzen.
3. Die Aufspeicherung des Retikelzellsystems mit Trypanblau beeinflußt Zahl und Art entzündlicher Herdbildungen im Herzen nicht, verglichen mit den Versuchstieren, die nur tuberkulös infiziert wurden.
4. Der günstige, die Herzmuskelveränderungen bei der experimentellen Tuberkulose verhindernde Effekt der TB I-Behandlung wird unterdrückt oder gehemmt durch gleichzeitige Aufspeicherung des Retikelzellsystems mit Trypanblau. Die Speicherung wirkt sich um so ungünstiger aus, je früher sie im Verhältnis zur Infektion einsetzt.

Diskussion.

Wie sind die vorangehend zusammengefaßten Ergebnisse zu deuten ? Wie stehen die Herzveränderungen — Ödem, Myolyse, Zellmobilisationen, Granulombildungen bis zum typischen tuberkulösen Herd — mit der experimentellen Tuberkulose in Zusammenhang ?

Die Entwicklung der spezifischen tuberkulösen Myokarditis bedarf an sich keiner besonderen Diskussion. Bei schweren generalisierenden Tuberkulosen des Menschen und auch der Versuchstiere ist die Beteiligung des Herzmuskels bekannt. Wesentlich erscheint uns die Deutung der „unspezifischen“, d. h. hier der nichttuberkulösen Herde. Die Veränderungen, unter Außerachtlassung der histomorphologisch als tuberkulös anzusprechenden, sind die, die wir als Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Reaktionslage sehen: Die seröse Entzündung bis zur Parenchymekrose und zellige Reaktionen, leuko-, lympho-, plasmocellulär, über vorwiegend histiocytär bis zum rheumatoïden Granulom. Wenn dabei nicht in jedem Herd alle Kriterien einer „allergisch-hyperergischen“ Gewebsreaktion darstellbar sind, so gehen die gezeigten und beschriebenen geweblichen Reaktionen doch eindeutig in diese Richtung. Wir verweisen besonders auf die kritische Stellungnahme ROESSLES in dem Breslauer Referat 1944 und auf die Mitteilungen von SIEGMUND, APITZ, ROULET u. a. zur Entstehung der proliferativen

Organentzündungen beim Scharlach und im Experiment, auf KLINGES Vortrag über das „rheumatische“ Granulom bei den „Rheumatoiden“: Tuberkulose und Scharlach, und schließlich auf den Vortrag von FRANZ und die anschließende Diskussion 1944 in Breslau.

Es ist weniger die Frage, ob man die gelegentlich beobachteten entzündlichen Prozesse am Herzmuskel und der Herzinnenhaut als infektiös-allergische bzw. rheumatische ansprechen darf, die heute noch zur Diskussion steht, sondern wie und ob überhaupt die Tuberkulosekrankheit mit den Herzveränderungen kausalgenetisch etwas zu tun hat.

In der Pathologie des Tuberkulosekranken oder des an seiner Tuberkulose gestorbenen Menschen ist diese Frage verständlicherweise schwer zu beantworten. Wir brauchen den Komplex von Wirkungsmöglichkeiten beim chronisch-tuberkulösen Erwachsenen nicht zu erörtern.

Demgegenüber geben unsere Experimente verhältnismäßig einfache Bedingungen, insbesondere, wenn wir die in Frage stehenden Prozesse auch bei nur tuberkulös-infizierten Meerschweinchen sahen. Die in einem Zuge bekanntlich in 6—8 Wochen zu Tode führende experimentelle Tuberkulosekrankheit des Tieres schafft demnach Bedingungen, die zur schweren serösen Myokarditis mit Parenchymnekrose führt, die rheumatoide Herdbildungen und schließlich eine typische tuberkulöse Myokarditis auslöst. Wir können unseres Erachtens aber nicht schließen, daß die pathogenetischen Bedingungen, vom Erreger und seinen unmittelbaren, spezifisch-tuberkulösen Herdbildungen in den Organen aus betrachtet, trotz möglichst einheitlicher Versuchsbedingungen, gleich sind. Wir können morphologisch nicht qualitativ und quantitativ exakt definieren, was

1. in dem Herd selbst ist — Erregerzahl, -virulenz, Entzündungsprodukte, Zerfallsprodukte;
2. aus dem Herd heraus in die Saftbahnen kommt;
3. in den Saftbahnen mit Erregern und Entzündungsprodukten geschieht — Vermehrung, Phagocytose, Abtötung, Entgiftung;
4. wie sich die blutfremden Erreger oder Substanzen zur Gefäßwand verhalten — Permeabilitätsstörung;
5. was aus dem Gefäß heraus kann — Erreger, Giftstoffe, nur Blutbestandteile, eventuell nach Beladung, Umsetzung mit Entzündungsprodukten — und endlich
6. wie das betroffene Gewebe reagiert in einem
7. individuell anlagemäßig wechselnd reaktionsfähigen Gesamtorganismus.

Führt man sich diese primitiven Bedingungen einmal vor Augen, so können wir nicht sagen, daß auch die *einmalige*, experimentelle tuberkulöse Infektion samt dem tuberkulösen Entzündungsgeschehen als ein

einheitlich feststehendes Faktum zu betrachten ist, sondern nur als eine vielfach verkoppelte Funktion.

Immerhin trennen wir uns mit den Bedingungen unserer Experimente von der Masse der klinischen Beobachtungen am Menschen, wobei regelmäßig chronische Organtuberkulosen vorlagen, auch von den Experimenten von SCHWARTZ und BIELING sowie WUHRMANN, die ihre Befunde nur oder vorwiegend bei reinfizierten Kaninchen erhoben. Allerdings erwähnen SCHWARTZ und BIELING auch, daß sie nach einfacher Infektion mit dem Eintritt des Todes „anaphylaktische“ Lebernekrosen, Milztumor und entzündliches Lungenödem als Folge der hämatogenen Reinfektion sahen; Herzveränderungen werden hier nicht erwähnt. Vergleichbar erscheinen zwei der Beobachtungen MASSHOFFS, der entsprechende Veränderungen bei protrahiert verlaufenden Miliartuberkulosen sah. Wir können MASSHOFF aber in seiner Deutung nicht folgen, wenn er offenbar nur in dem verzögerten Verlauf der Miliartuberkulose die Sensibilisierungsmöglichkeit sieht; da eine Miliartuberkulose nie die erste Tuberkulosemanifestation beim Menschen ist, glauben wir wenigstens in den Primärkomplexanteilen einen „Focus“ gegeben, der sicher sensibilisierend wirken kann. Es bleibt bei allen Beobachtungen am Menschen immer die Frage unbeantwortet, ob er nicht auch einen Rheumatismus neben der Tuberkulose hat.

Anerkennen wir die Zugehörigkeit der Befunde, die wir an den Herzen unserer Versuchstiere erheben konnten, als infektiös-allergisch-hyperergische Prozesse mit serös-entzündlichen bis zu granulomatösen Herdbildungen, die zusammengehören und fließend ineinander übergehen, so anerkennen wir gleichzeitig, daß die Tiere in einer immunbiologischen Reaktionslage waren, die wir als allergisch-hyperergisch bezeichnen. ROESSLE erkennt an, daß es durchaus möglich ist, daß die Tuberkulosekrankheit als umstimmender, eine hyperergische Reaktionslage auslösender Prozeß wirksam sein kann; ebenso SIEGMUND und WÄTJEN. Es wird dabei im allgemeinen unterstellt, daß es sich um chronische tuberkulöse Entzündungen handelt, wie auch MASSHOFF den chronischen Verlauf der Miliartuberkulose seiner Beobachtungen betont, und schließlich sowohl SCHWARTZ und BIELING als auch WUHRMANN besonders die Ergebnisse am reinfizierten Tier betonen.

Die Umstimmung im Sinne einer Hyperergie erfolgt demnach auch bei einer — offenbar in einem Zuge von der Infektion bis zum Tode verlaufenden — Tuberkulose der Versuchstiere. Wer zahlreiche experimentelle Tuberkulosen untersucht hat, weiß, daß praktisch keine, auch noch so schnell verlaufende, das Ergebnis einer einmaligen Erregeraussaat mit der Entwicklung gleich alter Herde ist; auch die experimentelle Tuberkulose verläuft in Schüben. In der Pathologie der Tuberkulose des Menschen gibt es Beispiele genug, wie in einem kurzen

Zeitraum aufeinanderfolgende Herdbildungen unter verschiedener allergischer Steuerung stehen: Primärinfekt und lymphoglanduläre Komponente des Primärkomplexes; Herde aufeinanderfolgender Schübe bei der Miliartuberkulose, die gelegentlich bis zu hämorrhagischen Randzonen haben; man könnte die Beispiele vermehren.

Wir dürfen für die Entwicklung einer allergisch-hyperergischen Reaktionslage nicht fordern, daß ein sensibilisierender Prozeß als abgeschlossene voraufgehende Auseinandersetzung ablesbar ist. Gerade die Tuberkulose ist mit ihren „Unberechenbarkeiten“ Schulbeispiel für die Entwicklung einer „gleitenden“ immunbiologischen Situation.

Die Herdsetzung in einem Organ — im Sinne der allergisch-hyperergischen Reaktion — setzt die Auswanderung der auf den Saftbahnen des Organismus, praktisch der Blutbahn, beförderten Noxe in das Gewebe voraus. Der Effekt des Angriffes ist abhängig von der Permeabilitätsstörung, die wir sicher nicht als genormt betrachten dürfen, weder was die Qualität, noch Quantität, noch Dauer anlangt. Wenn es seröse Entzündungen gibt, die schleichend, gelegentlich sicher in Jahren, Organsklerosen (ROESSLE) auslösen, so gibt es sicherlich Permeabilitätsstörungen mit seröser Durchtränkung des Gewebes, die ohne für uns erkennbare gewebliche Veränderungen verlaufen, die von der Seite des betroffenen Gewebes aus „kompensiert“ sind; andere flüchtige verschwinden ohne Spur, bringen aber den Organismus eventuell in höchste Gefahr: QUINCKESches Ödem, Hirnödem, Urticaria; bei wieder anderen wirkt das Serum in wechselndem Grade bis zur Nekrose gewebsfeindlich, wobei die Hypoxämie durch Abdrängung des Gewebes von dem versorgenden Gefäß (BÜCHNER) miteingeschlossen sei.

Es ist eine ungelöste Frage, warum sich die Permeabilitätsstörungen einmal mehr oder nur im Capillarbereich, im andern Falle an Arteriolen, kleinen und größeren Gefäßen abspielen. Wir wissen nicht, ob es Eigenschaften der sicher vorwiegend wirksamen Paraproteine sind, die den Angriffspunkt bestimmen, oder die Art der Sensibilisierung oder schließlich nur der Grad ihrer endotheliotoxischen, vielleicht auch nur endotheliorritativen Wirkung. Jedenfalls muß hier ein Grund mehr für die vielgestaltige Erscheinungsform der in Frage stehenden Reaktionen liegen. Im Falle der Entwicklung spezifisch-tuberkulöser Herdbildungen wird der Schwerpunkt der Auseinandersetzung in der Bakterämie zu suchen sein, wobei bekanntlich auch allergische Momente für Ausbreitung, Herdcharakter und Herdschicksal eine wesentliche Rolle spielen.

Entscheidend erscheint uns die Feststellung, daß im Experiment alle Erscheinungsbilder durch eine einmalige tuberkulöse Infektion mit schnell zum Tode führender Tuberkulosekrankheit erzeugt werden können. Wenn sie als Ausdruck einer infektiös-allergisch-hyperergischen

Reaktionslage mit seröser Entzündung — (Myokardose!) — proliferativ als rheumatoide Granulome und schließlich als typische tuberkulöse Myokarditis erscheinen, so glauben wir, daß die Versuchsergebnisse auch für die menschliche Pathologie beachtenswert sind.

Zusammenfassung.

1. Bei einmaliger tuberkulöser Infektion treten beim Meerschweinchen etwa vom 14. Tage nach der Infektion an entzündliche Reaktionen des Myo- und Endokards auf: serös entzündliche, proliferative und spezifisch-tuberkulöse.
2. Die verschiedenen geweblichen Reaktionen werden mit einer wechselnden Umstimmung — gleitende Allergielage — durch tuberkulöse Entzündungsschübe erklärt.
3. Gleichzeitige Behandlung der Tiere mit TB I/698 verhindert das Auftreten der Entzündung der Herzmuskulatur und des Endokards.
4. Die pathogenetischen Zusammenhänge, insbesondere auch die Beziehungen zur rheumatischen Entzündung, werden erörtert.
5. An Hand der eigenen Versuchsergebnisse werden allgemein die Bedingtheiten der infektiös-allergischen Entzündung besprochen.

Literatur.

- APITZ, K.: Verh. Dtsch. Path. Breslau 1944, S. 6. — BÜCHNER: Verh. Dtsch. Path. Breslau 1944, S. 20. — FRANZ: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 390. — HESSE, M.: Z. exper. Med. 59, 15 (1928). — Beitr. path. Anat. 93, 36 (1933). — HUEBSCHMANN, P.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin 1928. — JAFFE: Zit. nach GARCIA-FRIAS. — KLINGE, F.: Verh. Dtsch. Path. Breslau 1944, S. 116. — KOCH, O., u. R. BUCHHOLZ: Beitr. path. Anat. 111, 321 (1951). — MASSHOFF, W.: Frankf. Z. Path. 58, 239 (1944). — MASUGI, M. S., MURASAWA u. YASHU: Virchows Arch. 299, 426 (1937). — PAGEL u. GARCIA-FRIAS: Virchows Arch. 275, 479 (1929). — ROESSLE, R.: Verh. dtsch. path. Ges. 1934, 152; 1938, 390. — Tagg. Dtsch. Path. Breslau 1944, S. 1. — ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. München: Leibniz 1948. — ROULET, F.: Verh. dtsch. path. Ges. 1931. — SCHWARTZ u. BIELING: Verh. dtsch. path. Ges. 1931. — SIEGMUND, H.: Verh. dtsch. path. Ges. 1931; 1938, 390. — ÜHLINGER: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 391. — WÄTJEN: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 391. — WUHRMANN, F.: Die akute Myokarditis. Basel: S. Karger 1939.

Dr. med. R. BUCHHOLZ, Düsseldorf,
Frauenklinik der Med. Akademie, Moorenstraße 5.