

Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Pathologischen Instituts
der Universidad Central in Caracas (Venezuela)

Experimentelle Herzveränderungen durch organ-spezifische Auto-Antikörper*

Von

RUDOLF JAFFÉ, WERNER G. JAFFÉ** und
CARLOS KOZMA

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. Juli 1959)

Ausgehend von der Beobachtung der in Venezuela ungewöhnlich häufigen chronischen Myokarditis, wies der eine von uns (RUD. JAFFÉ) schon seit vielen Jahren immer wieder darauf hin, daß höchstwahrscheinlich eine allergische Komponente am Zustandekommen der entsprechenden Veränderungen beteiligt sei und daß es sich bei dieser ziemlich sicher um eine Autosensibilisierung handeln müsse. Dementsprechend unternahm er mit verschiedenen Mitarbeitern Experimente, die zeigten, daß es tatsächlich gelingt, durch Injektion art-eigenen Herzextrakts, ebenso wie in geringerem Grade durch Injektion anderer unspezifischer Antigene, Veränderungen am Myokard zu erzeugen, die denen des Menschen prinzipiell gleich sind, sich aber graduell unterscheiden. Die hauptsächliche Arbeit, die schwere Veränderungen im Herzmuskel des Kaninchens nach Injektion von homologem Herzextrakt, ohne jeden Zusatz, zeigte, erschien 1948 ganz kurz nach der Arbeit von CAVELTI und wurde bald danach durch MUTH bestätigt. Trotzdem erscheint, auch in der neueren Literatur, immer wieder die Angabe, daß es nur gelingt, Auto-Antikörper gegen das Herz zu erzeugen, wenn der sensibilisierende Extrakt aus einer Kombination von homologem Organextrakt mit Fremd-Eiweiß besteht, also dem Extrakt ein Adjuvans hinzugefügt ist (SCHEIFFARTH). Auch VORLÄNDER behauptet in seinem kürzlich erschienenen Buch, daß es niemals geglückt sei, eine homologe Herzsensibilisierung ohne die Verwendung von andersartigen Antigenen zu erzeugen.

Allerdings stützten sich unsere früheren Arbeiten nur auf anatomische und histologische Befunde.

Diesem Mangel wollen wir heute abhelfen, da einer von uns (C. KOZMA) die entsprechenden serologischen Untersuchungen durchgeführt hat.

Unser Arbeitsplan war also, die früheren Untersuchungen über Herzveränderungen durch Autosensibilisation zu wiederholen bzw. zu modifizieren und im positiven Falle zu prüfen, wie weit diese Veränderungen organ- oder artspezifisch seien.

* Nach einem Vortrag von R. JAFFÉ im biolog. Verein in Frankfurt a. M. am 28. Juli 1959.

** Facultad de Ciencias, Universidad Central.

Bereits auf der panamerikanischen Pathologen-Tagung im Jahre 1958 haben wir in Sao Paolo über die ersten Ergebnisse berichtet, die aber nur 9 behandelte Tiere mit 5 serologisch positiven Fällen betrafen. Heute können wir weitere 16 Tiere mit 11 Positiven hinzufügen, so daß wir jetzt über 25 Kaninchen verfügen, von denen 16 positives Ergebnis zeigten.

Technik

Herstellung des Organextraktes (Allergens)

Die fein zerschnittenen und mit physiologischer Kochsalzlösung zur Entfernung von Blut gewaschenen Herzen frisch getöteter Kaninchen werden gewogen und mit der 5fachen Menge von physiologischer Kochsalzlösung und wenig reinem sterilen Quarzsand gut verrieben. Die Aufschlammung wird 1 Std. im Kühlschrank stehen gelassen und danach für 10 min bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Die Flüssigkeit wird abgegossen und verworfen. Der Rückstand wird im Warringblender 10 min lang mit abermals 5 Teilen Kochsalzlösung homogenisiert, wiederum zentrifugiert. In späteren Versuchen haben wir dieselbe zur besseren Haltbarkeit lyophilisiert; sie kann dann mit destilliertem Wasser leicht rekonstruiert werden.

Während in den früheren Versuchen dieser Extrakt direkt als Allergen verwandt wurde, haben wir jetzt 20%igen Extrakt mit einer gleichen Menge eines Gemisches von 27 Teilen Paraffinöl, 5 Teilen Atlox (Emulsificator) und 67 Teilen destillierten Wassers versetzt, so daß zur Injektion eine 10% Extraktlösung resultierte.

In den bereits erwähnten Vorversuchen hatten wir die Wirkung von reinen homologen Herzextrakten oder solchen mit Paraffinöl emulgierten in ihrer Wirksamkeit in der Erzeugung der serologischen Reaktionen verglichen und gefunden, daß letztere bedeutend wirksamer waren. Darum wurde in den hier vorgelegten Versuchen ausschließlich diese Technik verwandt, deren erhöhte Wirksamkeit sehr wahrscheinlich auf der langsameren Resorption des Allergens beruht.

Herstellung des Antigens für die Präcipitationsprobe

Die Organe werden frisch dem getöteten Tiere bzw. möglichst frischen Autopsiefällen entnommen, fein zerschnitten, alles fremde Gewebe möglichst entfernt und 3 mal gründlich mit Kochsalzlösung gewaschen zur Entfernung von Blutresten. Danach wird das Material gewogen und in einem Schneidhomogenisator (Warring-Blender) mit der 10fachen Menge einer 1,8%-Kochsalzlösung homogenisiert. Diese Operation dauert 3—4 min. Danach werden 10 Tropfen 0,25%-Phenollösung pro 100 ml zugegeben, in einen Erlenmeyerkolben eingefüllt, gut verschlossen und zur Sterilitätsprobe für 48 Std. im Brutschrank belassen. Darauf wird gut zentrifugiert und die abgegossene Flüssigkeit mit einer Menge von Eisessig versetzt, die 3% der Flüssigkeitsmenge entspricht. Dabei entsteht ein Niederschlag, der durch 15 min lange Zentrifugierung bei 3000 Umdrehungen entfernt wird. Die abgegossene, klare Lösung wird mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung versetzt und 24 Std. bei 0° stehen gelassen. Nun wird der Niederschlag abfiltriert oder abzentrifugiert und in wenig destilliertem Wasser gelöst und 48 Std. lang gegen Wasser dialysiert unter häufiger Erneuerung des Wassers. Es wird mit Bariumchlorid geprüft, ob alles Sulfat entfernt wurde. Sodann wird in dem dialysierten Extrakt der Stickstoffgehalt mit der Mikrokjehldalmethode bestimmt und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, so daß der Stickstoffgehalt 20—25 mg-% beträgt.

Elektrophorese der Blutseren

Die Bestimmung der Serumfraktionen in den Versuchstieren wurde mittels Papier-Elektrophorese nach GRASSMANN und HANNING mit kleinen Modifikationen nach KOZMA ausgeführt.

Doppelte Diffusion und Präzipitation in Agar

Herstellung der üblichen Agar-Petrischalen mit 15 ml Agar, der in Veronalpuffer vom pH 7,5 zubereitet wurde und dem 1 Tropfen Mertiolatlösung 1:1000 zugesetzt wurde.

In die Agarschicht werden nach dem Erkalten je nach den Versuchsbedingungen verschieden viele Löcher von etwa 0,5 cm Durchmesser ausgestanzt und dann mit heißer Agarlösung auf etwa 1 mm Höhe wieder teilweise ausgefüllt, um das Eindringen der Versuchslösungen unter die Agarschicht zu verhindern. Nun wird in die zentrale Bohrung 0,2—0,5 ml des Versuchsserums und in die peripheren Bohrungen etwa gleiche Mengen der zu untersuchenden Antigenlösungen eingefüllt und die bedeckten Schalen im Brutschrank bei 37° C bebrütet. Es wird alle 24 Std. auf die Ausbildung der charakteristischen weißen Präzipitationslinien untersucht. Wenn sich dieselben nach 10 Tagen nicht zeigen, wird die Reaktion als negativ angesehen. Alle Ergebnisse wurden photographisch fixiert.

An sechs unbehandelten Kaninchen wurden dieselben Untersuchungen durchgeführt wie an den experimentellen Tieren und dienten als Kontrollen. Im ganzen wurden 16 Kaninchen von 1,5—1,8 kg Gewicht und 4 Monaten Alter behandelt. Sie wurden in 3 Gruppen geteilt.

Gruppe 1. Drei Tiere wurden mit dem oben beschriebenen Herzextrakt mit Paraffinöl in einer Konzentration von 5%, auf die extrahierte Herzmasse berechnet, intramuskulär in die Inguinalgegend in Dosen von je 2 ml injiziert.

Gruppe 2. Drei weitere Tiere erhielten die gleiche Behandlung, aber mit einem Herzextrakt von 10% mit Paraffinöl.

Gruppe 3. Die restlichen 10 Tiere erhielten eine Herzextraktlösung, die aus lyophilisiertem Extrakt in der Proportion von 1:10 mit Wasser und Paraffinöl rekonstruiert worden war.

Die Tiere wurden alle in wöchentlichen Abständen insgesamt 4mal injiziert. Nach der letzten Injektion wurde das erste Mal und weiter in 14tägigen Abständen insgesamt 4mal Blut aus den Ohren entnommen zur Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen. Sie wurden zum Teil 2 Monate, zum Teil erst 6 Monate nach der letzten Injektion getötet.

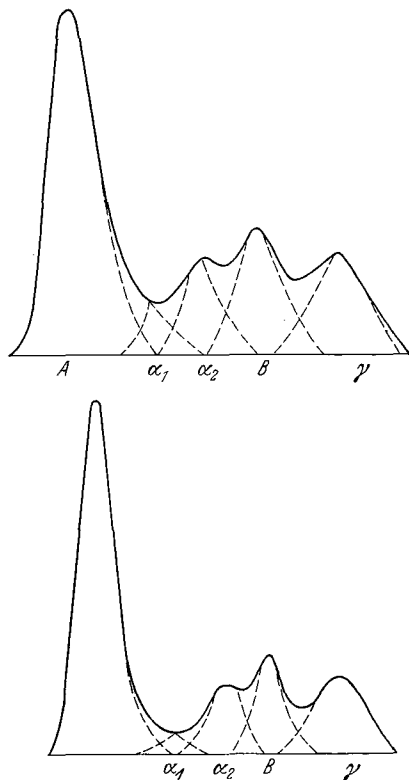


Abb. 1. Oben: Plasmafraktionen eines mit homologem Herzextrakt sensibilisierten Kaninchens. Unten: Dasselbe bei einem normalen Kaninchen

	P.T.	A.L.B.	α_1	α_2	B	γ
R %	100	46'75	4'25	8'50	17'50	23'00
A.B.S.	6'6					
oben						
	P.T.	A.L.B.	α_1	α_2	B	γ
R %	100	58'32	4'01	9'95	11'69	15'53
A.B.S.	4'5	2'65	6'18	0'75	0'53	0'66
unten						

Ergebnisse

Die Konzentration der Serumfraktionen, wie sie durch die papierelektrophoretischen Untersuchungen bestimmt wurde, zeigte in fast allen Tieren eine hohe Konzentration von gamma-Globulin nach Beendigung der Injektionen mit homologem Herzextrakt (Abb. 1). Dieselbe fiel danach während etwa 14 Tagen ab, um später einen 2. Anstieg zu zeigen. Dieser letztere wurde nur bei Tieren

mit positiver Diffusionsprobe beobachtet. In anderen Fraktionen waren keine einheitlichen Veränderungen festzustellen, nur die Fraktion alpha-2 war in einigen Fällen deutlich erhöht (Abb. 2).

Die Gel-Diffusion-Präcipitationsprobe war stets mit den Seren der Kontrollen sowie bei allen behandelten Tieren bei der ersten Blutentnahme negativ. Die erste positive Reaktion sahen wir bei der 2. Blutentnahme, d. h. 4 Wochen nach Beendigung der Injektionen. Andere Tiere wurden erst bei der 4. Blutentnahme positiv. Positive Reaktion gegen Kaninchenherzantigen zeigten von den getöteten 1 Tier der Gruppe Nr. 1, 2 Tiere der Gruppe Nr. 2 und 7 Tiere der

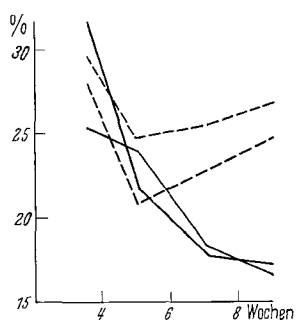


Abb. 2

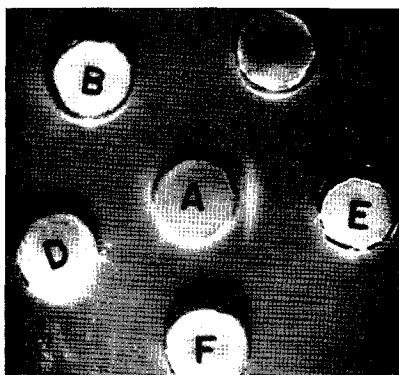


Abb. 3

Abb. 2. Gamma-Globulin in mit homologem Herzextrakt sensibilisierten Kaninchen. Die gerade Linie bei Tieren, deren Gel-Diffusion-Präcipitation negativ blieb, die gestrichelte Linie bei positiven Tieren

Abb. 3. Gel-Diffusion-Präcipitation bei mit homologem Herzextrakt sensibilisiertem Kaninchen. Positiv nur gegen Kaninchen-Herz; negativ gegen alle anderen Organe. A = Serum (antikörper), B = Muskel extr. Kan., C = Leber extr. Kan., D = Nieren extr. Kan., E = Herz extr. Kan., F = Serum normal Kan.

3. Gruppe. Zwei Tiere starben; eines der Gruppe 1, dessen Reaktion noch negativ war, starb bei der 2. Blutentnahme und eins der 3. Gruppe starb spontan nach der 4. Blutentnahme, nachdem es bereits positive Reaktion zeigte. Bei der letzten Blutentnahme am Tage der Tötung der letzten Tiere, d. h. etwa 6 Monate nach Abschluß der Injektionen war die Reaktion bei allen Tieren negativ.

Gleichzeitig mit der Probe gegen Kaninchenherz wurde dieselbe Technik verwandt, um gegen Antigene, bereitet aus Kaninchenniere, -leber, quergestreifter Muskulatur, die Empfindlichkeit der Blutseren zu prüfen. Gegen Leber und Niere wurde keine positive Reaktion beobachtet, wohl aber in 2 Fällen gegen quergestreifte Muskulatur (ein Tier aus der Gruppe 2 und eines aus der Gruppe 3). Diese Reaktion ist nicht überraschend, da ja der Herzmuskel auch aus quergestreifter Muskulatur besteht, so daß eher eine größere Sensibilisierung gegen dieses Gewebe zu erwarten gewesen wäre.

In einer weiteren Versuchsserie wurden dieselben Kaninchenserum mit derselben Diffusionstechnik in ihrer Reaktivität gegen Antigene aus Ratten-, Meerschweinchen- und Menschenherz geprüft. Von den 9 Tieren, die positive

Reaktion mit Kaninchenherzantigen gezeigt hatten, war bei 3 Seren eine positive Reaktion gegen alle 3 heterologen Herzantigene zu beobachten. Unter diesen 3 Seren waren die beiden, die auch mit Extrakt aus quergestreiftem Kaninchenmuskel positive Reaktion gezeigt hatten. Alle Proben mit Kaninchen Serum verliefen negativ, was zeigt, daß keine Sensibilisierung durch in den injizierten Organextrakten zurückgebliebenen Blutreste eingetreten war.

Besprechung der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen zeigen also, daß bei Tieren, die mit homologem Herzextrakt behandelt werden, nicht nur anatomische Veränderungen, die einer von uns (RUD. JAFFÉ) schon früher beschrieben hatte, sondern auch serologische Veränderungen nachgewiesen werden können. Wir fanden diese heute unter 16 Kaninchen

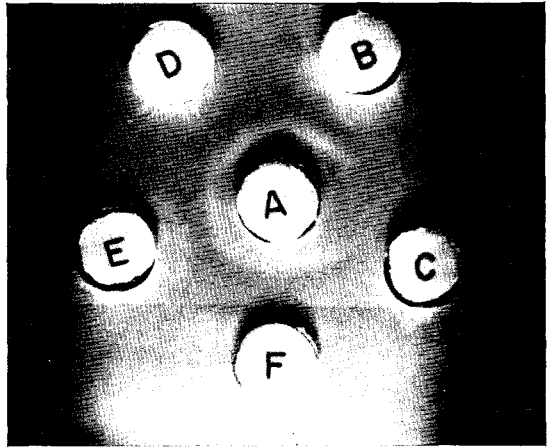


Abb. 4. Gel-Diffusion-Präzipitation eines mit homologem Herzextrakt vorbehandelten Kaninchens. Positiv gegen Herz von Kaninchen, Ratte, Mensch, Meerschweinchen, negativ gegen Serum eines normalen Kaninchens. A = Serum Antikörper, B = Kan. Herz extr., D = Ratte Herz extr., E = Mensch. Herz extr., F = Meerschweinchen Herz extr., C = Serum normal Kan.

11 mal. Nimmt man dazu die 9, über die schon früher berichtet wurde, von denen 5 positive Reaktionen zeigten, hinzu, so hatten wir bei 25 Kaninchen 16 positive Befunde. Alle Tiere zeigten bei der Elektrophorese eine deutliche Zunahme der gamma-Globuline, einzelne außerdem eine Zunahme der alpha-2-Globuline. Diese Veränderungen fanden sich schon bei der ersten Blutentnahme, d. h. also 8 Wochen nach der ersten und 4 Wochen nach der letzten Injektion. Wir nehmen an, daß diese spezifische Hypersensibilisation eine Antigen-Antikörper-Reaktion auslöst, die ihrerseits cytotoxischen Charakter hat und dadurch an dem entsprechenden Organ, in unserem Falle dem Herzen, Veränderungen hervorruft, die in nekrobiotischen Prozessen bestehen, die dann ihrerseits bei längerem Bestehen zu dem Bild myokarditischer Veränderungen führen. Sind diese Veränderungen eingetreten, so wird auch die Gel-Diffusions-Präzipitation positiv, da jetzt Substanzen des eigenen Herzmuskels resorbiert werden. Allerdings haben wir auch in den Fällen, deren Reaktion negativ geblieben ist, gleiche, aber schwächere histologische Befunde erhoben, niemals sahen wir bei diesen Tieren Infiltrate. Man muß wohl annehmen, daß in diesen Fällen die Resorption von Herzmuskelsubstanz nicht groß genug war, um die entsprechenden Auto-Antikörper in genügender Menge und somit eine positive Reaktion zu erzeugen.

Verschiedene bekannte Tatsachen sprechen im Sinne dieser Auslegung. Es ist verschiedentlich gezeigt worden, daß Antigen-Antikörperkomplexe anaphy-

laktische Reaktionen in Versuchstieren auslösen können (ROSENBERG, CHANDLER und FISCHER). Die Beobachtung, daß unsere Tiere auf die Injektion von arteigenem Herzextrakt mit einer primären, starken Erhöhung des gamma-Globulinspiegels reagierten, der nach einem Abfall einen 2. Anstieg zeigte, kann so ausgelegt werden, daß der primär gebildete Komplex von Herzantigenen und Serumantikörper eine sekundäre Hypersensibilisationsreaktion auslöst, die die Herzmuskulatur angreift. Diese 2. Reaktion ist wahrscheinlich langsam und dürfte in der Pathogenese der chronischen Veränderungen eine wichtige Rolle spielen. Das Auftreten des 2. Anstieges der gamma-Globulinfraktion ging meist mit dem Erscheinen der positiven Präcipitationsreaktion gegen homologes Herzantigen zeitlich parallel.

Daß derartige auto-sensibilisatorische Reaktionen auch am Herzen bestehen, war anzunehmen, nachdem verschiedene Autoren (z. B. VOISIN, BOLLAG) organspezifische Antikörper allerdings mit anderen Methoden für verschiedene andere Organe nachgewiesen hatten, und es ist nicht einzusehen, warum VORLÄNDER nur auf Grund theoretischer Überlegungen eine solche für das Herz ablehnen will. Wir nehmen also an, daß bei unseren Tieren nach der Sensibilisation mit homologem Herzextrakt eine Antigen-Antikörper-Reaktion im Serum erfolgt, die ihrerseits cytotoxisch ist, die Zellen des Myokards schädigt, auf diese Weise Substanzen der Herzmuskelzelle freisetzt, die den sekundären Anstieg der gamma-Globulinfraktion bewirkt und im Diffusionstest die positive Reaktion auslöst. Wenn diese Autoantikörper mit dem homologen Antigen reagieren, können sie wiederum einen cytotoxischen Komplex erzeugen und so einen Circulus vitiosus beginnen, der zu chronischen Veränderungen Anlaß geben kann. Wie lange dieser Prozeß andauert, ist zunächst nicht zu sagen, zumal, wie oben schon ausgeführt, die letzte Reaktion bei allen Tieren, die 6 Monate nach Abschluß der Injektionen getötet wurden, negativ war.

Anatomische Befunde

Bei Eröffnung des Thorax des frisch getöteten Tieres (ebenso oder fast noch deutlicher bei den spontan gestorbenen) fällt die Erweiterung und schlaffe Konsistenz des Herzens auf. Das Herz erscheint im ganzen dilatiert, vielleicht das rechte noch mehr als das linke, es ist so schlaff, daß es in sich zusammenfällt, wenn man es auf den Tisch legt. Die Muskulatur erscheint oft trüb, wie gekocht.

In späteren Stadien ist auch das Herzgewicht mehr oder weniger stark vermehrt. So fanden wir bei Kaninchen, die erst 6 Monate nach Beendigung der Injektionen getötet wurden, Herzgewichte von 12 und sogar 14 g (gegen 7—8 g bei normalen Kaninchen).

Die histologischen Befunde sind bei Tieren, die schon etwa 2 Monate nach Beendigung der Injektionen getötet wurden oder spontan starben, gering und bestehen ausschließlich in nekrotisch-degenerativen Veränderungen. Die Querstreifung verschwindet, die Fibrillen erscheinen wie zusammengebacken oder aufgelöst, und schon bei schwacher Vergrößerung kann der betr. Herd

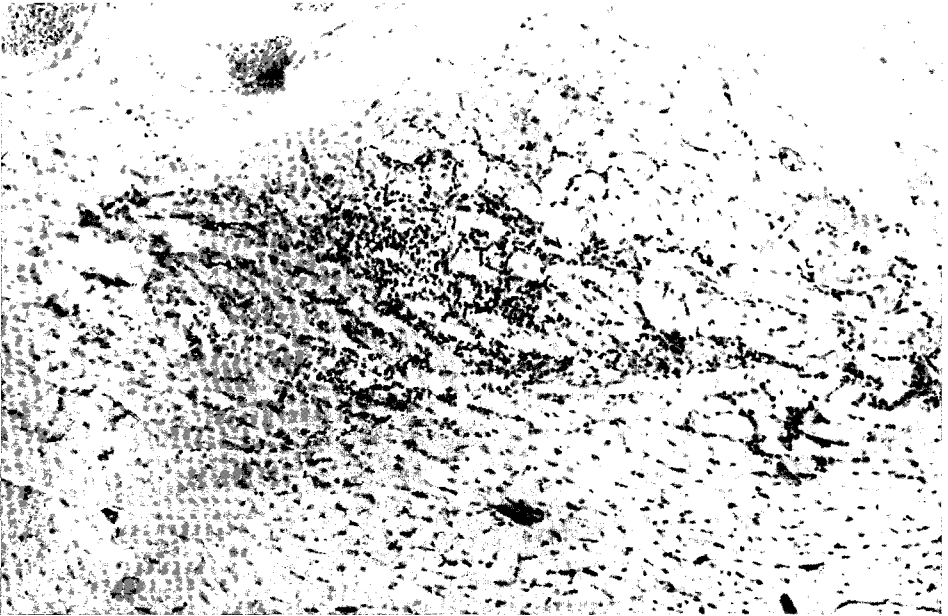


Abb. 5. Kan. Nr. 4, getötet 6 Monate nach Aussetzen der Injektion von homologem Herzextrakt

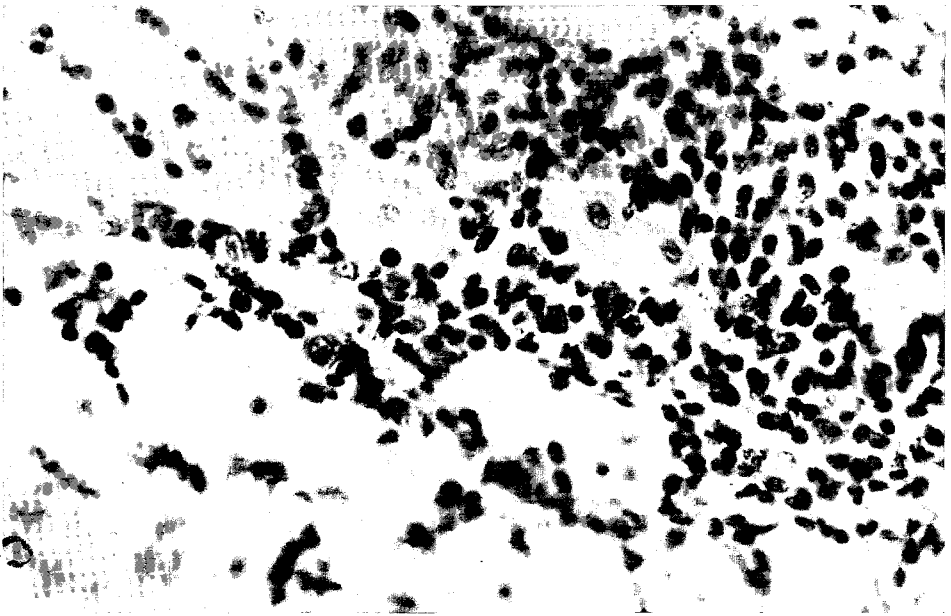


Abb. 6. Kan. Nr. 6, getötet 6 Monate nach Absetzen der Injektionen. Starke Vergrößerung

wie aufgehellt erscheinen. Diese Veränderungen sind in der Regel nicht diffus im ganzen Herzen, sondern mehr herdweise und ohne bestimmte Regel zu finden. Niemals finden sie sich in Form einer Koagulationsnekrose, sondern viel-

mehr unter dem Bilde, das häufig als Sarkolyse bezeichnet wird. Späterhin sind die Muskelfasern wie homogenisiert, plump und erscheinen im Hämatoxylin-Eosin-Präparat blaßblau.

In späteren Stadien, d. h. also bei den Tieren, die noch 6 Monate nach Abschluß der Injektionen gelebt hatten, treten außerdem Infiltrate auf, die fast ausschließlich aus Rundzellen bestehen und die Muskulatur auf mehr oder weniger große Strecken durchsetzen können. Diese Bilder gleichen vollkommen denen, wie sie in der Arbeit von JAFFÉ und HOLZ im Jahre 1948 bereits abgebildet wurden. Sie sind also prinzipiell gleich mit denen der menschlichen Myokarditis und unterscheiden sich höchstens mitunter durch den geringeren Grad der Ausbreitung. Sie fanden sich unter 12 Tieren, die 6 Monate nach der letzten Injektion gelebt hatten, 7 mal.

In den übrigen Organen findet sich mitunter ausgesprochene Stauung bis zu Herden von Stauungsinduration in der Lunge in einigen Fällen. In der Leber ist mitunter das periphere Bindegewebe leicht vermehrt und mehr oder weniger stark mit Rundzellen infiltriert, ein Befund, auf den schon in früheren Arbeiten hingewiesen wurde.

Anwendung der experimentellen Ergebnisse auf den Mensch

Da wir in unseren Überlegungen von der menschlichen Myokarditis ausgegangen waren, lag es nahe, jetzt auf die menschlichen Erkrankungen zurückzukommen, nachdem die Versuche gezeigt hatten, daß tatsächlich eine Auto-sensibilisation des Herzens unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist. Wir gingen also jetzt daran, auch am Menschen entsprechende Untersuchungen durchzuführen, d. h. wir untersuchten die Sera möglichst vieler menschlicher Patienten mit der gleichen Gel-Präcipitation-Diffusions-Methode. Unsere entsprechenden Untersuchungen befinden sich allerdings noch im Anfang, so daß wir noch nicht abschließend berichten können. Immerhin scheinen sie erfolgversprechend, so daß es uns angebracht erscheint, schon heute die bisherigen Ergebnisse kurz mitzuteilen.

Wir haben bisher 55 menschliche Sera mit dieser Methode geprüft, 12 davon waren Kontrollen, d. h. sie stammten von Patienten, die an anderen als Herzerkrankungen litten und klinisch keinerlei Anhalt für Herzbeteiligung boten. Alle diese 12 Fälle blieben negativ. Von 14 Fällen mit Herzinfarkt waren 7, von 3 rheumatischen Herzleiden 2 und von 17 mit Myokarditis 9 positiv. Ferner kamen 6 Fälle mit der klinischen Diagnose: Coronarsklerose, die also wohl als Untergruppe der Fälle, die als Infarkt bezeichnet waren, angesehen werden können. Von diesen 6 Fällen waren 3 positiv, schließlich waren von 3 Hypotonikern 1 positiv. Außer den bisher genannten Fällen untersuchten wir eine große Anzahl, die uns von der gastro-enterologischen Abteilung übersandt wurden, und auf die wir in anderem Zusammenhang noch näher eingehen werden; wir wollen heute nur erwähnen, daß von 13 Fällen, die mit der klinischen Diagnose Hepatitis viral zur Untersuchung kamen, 5 eine positive

Reaktion gegen Herzmuskel zeigten. Vielleicht ist dies dadurch erklärlich, daß bei schweren Fällen von Hepatitis auch der Herzmuskel in Mitleidenschaft gezogen wird, was ja auch dem klinischen Befund entsprechen könnte.

Daß Fälle mit frischem Infarkt positiv sein müssen, erscheint nach unseren Ausführungen logisch, da bei diesen Herzmuskelsubstanz, je nach der Größe des Herzinfarkts, in mehr oder weniger großer Menge zur Resorption kommen muß. Schwerer erklärlich ist es in diesen Fällen, warum der Prozeß der Auto-sensibilisation nicht fortschreitet und zu dem Bild einer chronischen Myokarditis führt. Denn wenn nach unserer oben angeführten Ansicht die Antigen-Antikörper-Reaktion cytotoxisch ist, müßten diese logischerweise ebenso wie in den Experimenten weiter wirken und neue Herde erzeugen. Wir wissen aber, daß dies nie der Fall ist. Wir glauben, diesen Umstand nur so erklären zu können, daß beim Infarkt die Reaktion zu schnell abläuft, um weitere Prozesse auszulösen, haben wir doch auch beim Tier gesehen, daß nach der 4wöchigen Vorbehandlung ein Intervall von 2—4 oder mehr Wochen eingelegt ist, bis die Reaktion einsetzt. In diesem Sinne kann vielleicht auch der Umstand gedeutet werden, daß die letzte Untersuchung ein negatives Ergebnis hatte. Hier werden aber noch weitere Untersuchungen notwendig sein, um den Prozeß voll zu klären.

Wenn von 17 Myokarditisfällen nur 9 positiv waren, so ist zu bedenken, daß wir nicht das Stadium der Erkrankung kennen. Ist dies bereits in Narbenbildung übergegangen, so ist es verständlich, wenn die Reaktion ausbleibt. Außerdem haben wir noch nicht die quantitative Empfindlichkeit der Reaktion untersucht. Da unsere Fälle wohl durchweg auf Chagas zurückzuführen waren, so muß noch ein Wort über diese gesagt werden.

Die Parasiten in ihrer *Leishmania*-Form leben innerhalb der Herzmuskelfaser, wo sie sich vermehren, bis schließlich die Faser platzt. In der Umgebung der Parasitenherde finden wie niemals die myokarditischen Entzündungsherde, diese liegen vielmehr stets weitab. Wir nehmen nun an, daß beim Platzen der Herzmuskelfaser nicht nur die Parasiten frei werden, sondern auch die Substanz der Faser selbst resorbiert wird. Auch die Parasiten wirken wahrscheinlich als Antigen und rufen eine Antikörperbildung hervor. Wir glauben, daß die Folge hiervon die Bildung kleiner Granulomherde ist, wie sie im Herzmuskel selbst und im Gehirn und anderen Organen beschrieben ist (A. FERRARI, A. S. SEGURA, S. GURAI, O. DENA). Die Resorption der Herzmuskelsubstanz führt aber ihrerseits zur Autosensibilisation mit ihren Folgen, d. h. also zu einem fortschreitenden Prozeß, der schon deswegen nicht zum Stillstand kommen kann, weil immer mehr Muskelfasern befallen werden, platzen und immer wieder Herzmuskelsubstanz frei wird.

So sehen wir beim Chagas eine doppelte Sensibilisierung: einmal gegen die Parasiten mit der Folge der Granulombildung, zweitens gegen die Herzmuskelsubstanz mit der Folge der Myokarditis. Gegen die Parasiten selbst erfolgt aber wahrscheinlich keinerlei direkte histologisch nachweisbare Reaktion, sondern nur auf dem Umwege über die Allergie.

Diese Auffassung von der allergischen Natur der myokarditischen Veränderungen hat einer von uns (RUD. JAFFÉ) bereits auf der 2. Tagung der pan-amerik. Ges. f. Path. Anat. in Sao Paolo im September 1958 in der Diskussion ausgesprochen. Kurz zuvor, aber uns noch unbekannt, erschien in Guatemala von CARLOS TEJADA VALENZUELA und FEDERICO CASTRO M. eine Arbeit, in der sie 44 Fälle von chronischer Myokarditis, die wahrscheinlich durch Chagas bedingt waren, beschreiben. Auch sie kommen zu der Auffassung, daß die myokarditischen Veränderungen dadurch zustande kommen, daß der Körper gegen die eigenen Herzmuskelfasern nach deren Degeneration Autoantikörper bilde. Sie stellten bei drei Patienten die gleiche Gel-Präcipitation-Diffusion an und erhielten positive Resultate.

Wir versuchten nun, diese vom menschlichen Material hergeleiteten Überlegungen experimentell zu beweisen. Bisher konnten wir 16 Meerschweinchen (nach 6 Wochen) und 3 Mäuse (nach 10 Monaten), die mit Chagas infiziert waren, serologisch untersuchen. Dabei fanden wir bei 1 Meerschweinchen und 2 Mäusen eine positive Gel-Diffusion-Präcipitation, und zwar frühestens nach 6 Wochen, aber auch bei Tieren nach 10 Monaten.

Schlußfolgerungen

1. Bei Kaninchen, die mit homologem Herzextrakt injiziert waren, erhöht sich der gamma-Globulingehalt, um nach Absetzung der Injektionen vorübergehend abzusinken, dann aber erneut anzusteigen. Wir erklären dies so, daß durch die Injektionen eine Antigen-Antikörperreaktion zustande kommt, die ihrerseits die Herzmuskel schädigt, und jetzt die Resorption der eigenen Herzmuskelsubstanz den erneuten Anstieg bedingt.

2. Gleichzeitig mit der erneuten Erhöhung der gamma-Globuline wird die Gel-Präcipitation-Diffusion positiv, und zwar ausschließlich gegen Herzantigen, nie gegen Normalserum oder andere homologe Organe, mitunter aber auch gegen den Herzmuskel anderer Tiere und gegen homologe quergestreifte Muskulatur.

3. Die gleiche Gel-Diffusion-Präcipitation ist positiv bei Menschen mit Herzinfarkt oder anderen Myokarderkrankungen, im besonderen Myocarditis chagasica.

4. Bei der Chagasmyokarditis bestehen wahrscheinlich zwei verschiedene sensibilisierende Prozesse, einer hervorgerufen durch die beim Platzen der Herzmuskelfasern frei werdenden Parasiten. Folge hiervon sind Granulombildungen in verschiedenen Organen. Eine weitere Sensibilisierung wird durch Resorption der beim Platzen der Herzmuskelfasern frei werdenden protoplasmatischen Herzsubstanzen hervorgerufen und führt zum Bilde der Myokarditis.

Literatur

BOLLAG, W.: Nachweis von organspez. Antikörpern. *Experientia* (Basel) **12**, 6, 210 (1956). — CAVELTI, PH.: Experimentelle Studien über die Pathogenese d. fieberhaften Rheumatismus. *Schweiz. med. Woch.* **78**, 83—85 (1948). — FERRARI, A., S. A. SEGURA, S. GURATIB y O. DENO:

Nueva característica de la miocarditis chagásica aguda. Confer. Nac. Enf. de Chagas Argentina 1954. — FERREIRA-BERRUTTI: Sobre la patogenia de la Enf. de Chagas. 2. Congreso latino-americano en Sao Paulo. 1958. — GRASSMANN, W., u. K. HANNIG: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierrelektrophorese. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **290**, 1 (1952). — JAFFÉ, R.: Consideraciones sobre la patogenia de la miocarditis. Rev. San. Asist. Soc. Caracas **8** (1943). — JAFFÉ, R.: General considerations on pathogenesis. J. Labor. clin. Med. **29**, 139 (1944). — JAFFÉ, R.: Myocarditis cronica als selbständiges Krankheitsbild. Cardiologia (Basel) **10**, 402 (1946). — JAFFÉ, R.: Las lesiones miocárdicas y hepáticas en animales alérgicos. Rev. Sudamer. Morf. **4**, 107 (1946). — JAFFÉ, R., B. v. GAVALLÉR u. A. DOMINGUEZ: Über die Bedeutung des Faktors „Hypovitaminose und Avitaminose B I. für die Entstehung der experimentellen allergischen Myocarditis“. Verh. dtsh. Ges. Path. **38**, 172 (1954). — JAFFÉ, R., y E. HOLZ: Experimental allergic myocarditis in rabbits. J. exp. Med. **40**, 543 (1948). — JAFFÉ, R., u. E. HOLZ: Experimentelle allergische Myocarditis. Frankf. Z. Path. **60**, 3, 309 (1949). — JAFFÉ, R., W. JAFFÉ u. B. v. GAVALLÉR: Weitere Untersuchungen über die durch Avitaminose B I erzeugte allergische Myocarditis bei der Ratte. Frankf. Z. Path. **67**, 456 (1956). — KOZMA, C.: Verificaciones electroforéticas de las alteraciones plasmáticas en colagenosis y su comparación con otras dermatosis. Rev. Latinoamer. Anat. pat. **2**, 31 (1958). — KOZMA, C., R. JAFFÉ et W. G. JAFFÉ: Estudios de auto-anticuerpos en miocarditis alérgica experimental. Rev. Latinoamer. Anat. pat. **2**, 109 (1958). — MIESCHER, P., u. K. VORLÄNDER: Die Immunopathologie in Klinik und Forschung. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — OUCHERLONY, Ö.: Antigen-antibody reactions in gels. Acta path. microbiol. scand. **26**, 507 (1949). — ROSENBERG, L. T., H. CHANDLER and E. E. FISCHER: Biolog. reactivity of antigen and antibody in specific precipitate. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **100**, 648 (1959). — SCHEIFFARTH, E.: Erg. d. Med. Grundlagenforsch. Herausgeg. von K. FR. BAUER. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — VOISIN, G.: Les maladies avec autoanticorps. Paris: Masson & Cie. 1955.

Prof. Dr. Dr. h. c. RUDOLF JAFFÉ, Prof. Dr. WERNER G. JAFFÉ und
Dr. CARLOS KOZMA, Wissenschaftliche Abteilung des Pathologischen
Institutes der Universidad Central Caracas (Venezuela)