

(Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München und dem Deutschen Pathologischen Institut in Prag.)

Nachtrag zur Frage der experimentellen Lues der Kaninchenleber und -niere.

Von

K. Neubürger und K. Terplan.

(Eingegangen am 11. Juli 1924.)

In Band 247 dieses Archivs haben wir die Veränderungen bei der experimentellen Lues der Kaninchen in Leber und Niere beschrieben. Wir haben bei der Besprechung der eigenartigen Leberknötchen auf die ähnlichen Bilder hingewiesen, die ausheilenden Bohrgängen des *Cysticercus pisiformis* entsprechen. Der Umstand, daß wir bei allen Vergleichstieren und bei jenen Tieren, die bald nach der Infektion starben oder getötet wurden, diese Knötchen nicht fanden, veranlaßte uns in erster Linie, sie mit der Syphilisimpfung in Zusammenhang zu bringen. Wir haben damals noch andere Punkte angeführt, die uns gegen die Auffassung der Knötchen als parasitäre Bildungen zu sprechen schienen: so das makroskopische Bild der Leber, das Fehlen von Striemen usw. (siehe S. 535 der angeführten Arbeit); sowie viele gewebliche Bilder der Knötchen, besonders jene, die durchaus den Eindruck eines jungen Granuloms machten, im übrigen aber die gerade für junge Bohrgänge als kennzeichnend geltenden eosinophilen Zellen vollkommen vermissen ließen. Auch auf das Fehlen der eigenartigen Hepatitis interstitialis multiplex mit dem Überwiegen der eosinophilen Zellen wurde hingewiesen.

Präparate mit solchen parasitären Veränderungen der Kaninchen standen uns damals nicht zur Verfügung. Beim Vergleich unserer Befunde mit den in *Joests* Lehrbuch beschriebenen, durch *Cysticercus pisiformis* verursachten Leberveränderungen glaubten wir aber doch die obenerwähnten Unterschiede im makro- und mikroskopischen Bilde annehmen zu müssen.

Seitdem haben wir nun, vor allem veranlaßt durch den persönlichen Hinweis von Prof. *Joest*, daß bei der Ausheilung von Bohrgängen genau die gleichen Veränderungen erfolgten, wie sie die nach unserer Vermutung durch die luische Infektion veranlaßten Granulome zeigten, jede Gelegenheit wahrgenommen, Leber und Nieren von Kaninchen

nach dem in Betracht kommenden Parasiten zu untersuchen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen, die größtenteils an Kaninchen gemacht wurden, die nach Verwendung zu verschiedenen Versuchen eingegangen waren oder getötet wurden, teilen wir im Folgenden mit:

Untersucht wurden 8 Kaninchen, die teils mit Fleckfiebertvirus, teils mit Gehirnbrei von Fällen akuter menschlicher Encephalitis geimpft und nur wenige Tage darauf (2—4) eingegangen waren bzw. getötet wurden; ferner 2 zu Amboceptorgewinnung verwendete Kaninchen. Außerdem stand uns eine Reihe von Leberpräparaten zahlreicher „gesunder“ Kaninchen zur Verfügung, die wir der Freundlichkeit des deutschen histologischen Institutes in Prag (Prof. A. Kohn und Dr. Münzer) verdanken. Alle diese Kaninchen bildeten also ein *nicht* mit luischem Virus geimpftes Vergleichsmaterial und zeigten außer parasitären keine anderen krankhaften Leberveränderungen.

Wir fanden bei zahlreichen Tieren Knötchen, deren histologische Durchschnittsbilder teilweise den von uns bei den luisch infizierten Kaninchen beschriebenen sehr ähnlich sehen. Ein fast gleichartiges Bild zeigt ein Leberknötchen eines zwecks Amboceptorgewinnung getöteten Kaninchens mit dem Knötchen des Falles 177/12 unserer Versuchsreihe. Auch sahen wir ähnliche Bilder wie bei K 302 und 121/10. Bei 2 Vergleichstieren sahen wir den *Cysticercus pisiformis* in der Bauchhöhle, im übrigen niemals in der Leber, auch in frischen Bohrgängen nicht (er ist ja ein nicht hepatophiler Parasit). Es unterliegt heute für uns wohl keinem Zweifel mehr, daß sich morphologisch die von uns beschriebenen Knötchen von spontan vorkommenden parasitären Bildungen nicht unterscheiden lassen. Freilich liegen im Zellbild unserer Granulome gewisse Verschiedenheiten mit solchen fraglos parasitären Gebilden vor, doch glauben wir heute, daß diese Unterschiede keine wesentlichen sind und wahrscheinlich durch die verschiedene Ausdehnung der vorausgegangenen Zerstörung, teilweise auch durch das verschiedene Alter dieser Knötchen bedingt sind. Daher die wechselnde Größe der Knoten und die verschiedensten Bilder von gummenähnlichen Granulomen mit Nekrosen und eosinophilen Zellen am Rand, von kleinen Knötchen mit epitheloiden und Riesenzellen oder wieder von solchen mit Fibroblasten, Plasmazellen und jungem Granulationsgewebe. Es mag noch erwähnt werden, daß wir unter diesen parasitären Knötchen der Vergleichstiere sehr häufig die auch bei den Knötchen der luisch infizierten Kaninchen beschriebenen palisadenähnlich gestellten epitheloiden Zellen und Plasmazellen sahen. Wir können daher auf Grund dieser neuerlichen Untersuchungen in den von uns beschriebenen Leberknötchen keinen Impferfolg mit luischem Virus erblicken. Wir hatten schon vor einem Jahr bei der ersten Mitteilung in diesen Knötchen *nichts* für *Lues Spezifisches* erblickt und betont, daß die Kaninchenleber auf

Infekte verschiedener Art mit der Bildung gleicher oder ähnlicher Granulome antworten könnte, und schon damals als Beweis für die vermutete syphilitische Natur den Spirochätennachweis gefordert.

Ein solcher ist bisher nur auf biologischem Wege (Erzeugung von Hodensyphilom mit reichlich Spirochäten durch Verimpfung von Leber experimentell syphilitisch gemachter Tiere) erbracht worden. Damit ist zwar mit voller Sicherheit bewiesen, daß die Leber syphilitischer Tiere *Pallidae* beherbergt; nicht aber, daß letztere auch für die Entstehung der Granulome verantwortlich zu machen sind. Den sicheren Beweis hierfür würde erst der Nachweis der Parasiten im Schnittpräparat erbringen.

Dieser steht aus, und so bestehen für die Auffassung der Lebergranulome bei unseren Iuischen Kaninchen zunächst 2 Möglichkeiten. Entweder handelt es sich um ganz gewöhnliche parasitäre, von der Impfung unabhängige Bildungen, und das ist nach den histologischen Bildern wohl die *nächstliegende* Auffassung. In diesem Fall dürfte die Parasiteninvasion nur verhältnismäßig geringgradig gewesen sein, da ja die bei der typischen *Cysticercose* oft makroskopisch sichtbaren Striemen fehlen, und auch die interstitielle eosinophile parasitäre Hepatitis nicht ausgesprochen zu finden ist.

Oder es verdanken die Granulome — oder doch ein Teil derselben — ihre Entstehung demselben Faktor, bzw. einem der Faktoren, die die Granulome im Gehirn bei verschiedenen Formen experimenteller und spontaner Kaninchenencephalitis hervorrufen. Mit den Gehirngranulomen haben die Lebergranulome morphologisch die größte Ähnlichkeit. Diese ist, wie wir erst jüngst wieder sahen, so auffallend, daß man ungezwungen an gleichartige ursächliche Einflüsse für Gehirn- und Leberknötchen wird denken können. In der Literatur fanden wir keine Angaben darüber, daß die knötchenförmigen Granulome im Zentralnervensystem gewöhnliche parasitäre Produkte, etwa des *Cysticercus pisi-formis*, darstellen; auch Herrn Prof. Joest ist, mündlicher Mitteilung gemäß, von einem solchen Vorkommen nichts bekannt. Trotzdem kann diese Möglichkeit gerade wegen der großen Ähnlichkeit vieler fraglos parasitärer Leberknötchen mit den knötchenförmigen Granulomen im Gehirn nicht ganz ausgeschlossen werden.

Zu den diffusen interstitiellen Veränderungen bei den Lebern der neuerlich untersuchten Vergleichstiere sei bemerkt, daß sich solche gleichfalls in mehreren Fällen und in verschiedenem Grade ebenso wie früher fanden. Derartige interstitielle Rundzellinfiltrate werden ja bekanntlich durch Parasiten verschiedener Art hervorgerufen. So fanden sich in den Lebern unserer Tiere häufig neben Knötchen des *Cysticercus pisi-formis* auch zahlreiche Coccidien. Die Hepatitis interstitialis parasitaria multiplex, wie sie das Schwein so charakteristisch zeigt, nach Infektion

durch *Cysticercus tenuicollis*, sahen wir in keiner Leber unserer Kontrolltiere.

Daß das gesamte Vergleichsmaterial bei der ersten Mitteilung die Knötchen vermiessen ließ, ist wohl ein Zufallsbefund, der an sich auffallend ist, aber insoweit erklärlich erscheint, als die Leberknötchen auch nur etwa bei 45% des gesamten luisch infizierten Tiermaterials gefunden wurden.

In den Nieren der nachträglich untersuchten Vergleichstiere fanden sich ebensowenig irgendwelche krankhafte Veränderungen wie in unseren früheren Vergleichsfällen.
