

Über toxituberkulöse hepatoliene Erkrankungen.

Von

Prof. Dr. A. M. Lewin (Leningrad).

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Oktober 1929.)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Endotoxine der Tuberkelbacillen auf die Gewebe des Organismus begannen mit der Arbeit von *Mitchell-Prudden* und *Hodenpyl* aus dem Jahre 1891. Sie zeigten, daß Einspritzung abgetöteter Bacillen Entwicklung von Tuberkeln zu Folge hat, welche denjenigen sehr ähnlich sind, die von lebenden Bacillen verursacht werden, sich aber dadurch unterscheiden, daß sie keine Neigung zum käsigen Zerfall zeigen und natürlich nicht überimpfbar sind. Später wurden diese Untersuchungen von vielen Forschern bestätigt. Einige darunter haben auch käsige Degeneration der Tuberkel dabei beobachtet. *R. Koch* beobachtete nach Einspritzung abgetöteter Tuberkelbacillen unter die Haut bei Meerschweinchen Entwicklung unspezifischer Entzündung mit Übergang in Eiterung.

Mit den Fortschritten unserer Kenntnisse über die chemische Zusammensetzung der Tuberkelbacillen wurde versucht die toxische Wirkung ihrer hauptsächlichen Bestandteile einzeln zu erforschen. Es wurden dabei Lipoide und wachsartige Stoffe einerseits und Eiweißstoffe andererseits ins Auge gefaßt. Kohlenhydratartige Substanzen, soweit dieselben bis jetzt bekannt sind, blieben vorläufig ununtersucht. Es sind hauptsächlich französische Forscher, die sich mit der Untersuchung dieser verschiedenen Stoffe beschäftigten, vor allem *Auclair*, *Armand Delille*, *Oppenheim* und *Loeper*, *Bernard* und *Salomon*, *Courcoux* und *Ribadeaux-Dumas*, *Ostrovski* und *Dominici* u. a.

Auclair untersuchte getrennt die Wirkung des ätherischen und des Chloroformextraktes aus Tuberkelbacillen. Diese Extrakte bezeichnet er der Kürze halber als Ätherin und Chloroformin. Nach Einspritzung einer Emulsion von Ätherin in die Luftröhre beobachtete *Auclair* schon nach 24—36 Stunden die Entwicklung einer fibrinösen Pneumonie, welche nach einigen Tagen sich noch mehr verbreitete. In diesen pneumonischen Herden beobachtete er hyaline Entartung der Leukocyten und der abgestoßenen Alveolarepithelien. Ein paar Wochen später bildeten sich aus den degenerierten Zellen echte käsige Knötelchen, umgeben von einer Lymphzellenzone. Der käsige Inhalt eines solchen Knötelchens kann sich in einen Bronchus entleeren und so zur Bildung einer echten Kaverne führen. Dagegen verursachte die Einführung des Chloroformins eine rasche Entwicklung

von Bindegewebe und ergab nach 3—4 Wochen eine echte Sklerose der Lunge, in deren fibrösem Gewebe sich zahlreiche Riesenzellen vorfanden.

Armand Delille verglich die Wirkung von Ätherin und Chloroformin auf die Pia mater und kam ebenfalls zum Schluß, daß zwischen ihnen ein gewisser Unterschied bestehe, welcher sich darin bekundet, daß das Ätherin die Bildung von käsigem Knötchen hervorruft, während nach Chloroformin fibröse Inseln mit Riesenzellen entstehen. Dennoch gibt *Armand Delille* zu, daß die verkäsende und die sklerosierende Wirkung des Ätherins und des Chloroformins nicht scharf voneinander zu trennen sind — und daß es sich hier hauptsächlich um die Dosis handelt.

Oppenheim und *Loeper* huldigen wiederum dem Auclairischen Schematismus der Wirkung von Ätherin und Chloroformin. Sie spritzten sehr kleine Mengen der beiden Extrakte in die Nebennieren von Meerschweinchen ein und sahen nach Ätherin Entwicklung von käsigem Massen, während nach Chloroformin Sklerose vorwiegend war.

Dagegen konnten *Courcoux* und *Ribadeaux-Dumas* diese schematische Einteilung der tuberkulösen Lipoiden in verkäsende und sklerosierende nicht bestätigen. Sie spritzten die Lipoiden in die Gekrösevenen ein und fanden typische fibrös-käsiges Tuberkel in der Leber, die sich auf Embolien kleinsten Teilchen von Chloroformin zurückführen ließen, da das in Wasser unlösliche Chloroformin als ziemlich grobe Aufschwemmung eingespritzt wurde. Im interacinösen Bindegewebe wurde eine entzündliche Infiltration beobachtet, welche mehr oder minder tief in die benachbarten Läppchen einragte. Außerdem sahen diese Forscher die Bildung von zweierlei Riesenzellen im Lebergewebe; die einen bilden sich aus dem Endothel der Blutgefäße, während die anderen nach der Ansicht dieser Forscher aus den Epithelien der Gallenwege entstehen sollen. Milz wurde nicht untersucht.

Mein Material an tuberkulösen Endotoxinen wurde mir von Herrn *Kressling* freundlichst überlassen, welcher seiner Zeit im Laboratorium von Prof. *Nencki* in Leningrad über die chemische Zusammensetzung der Tuberkelbacillen Untersuchungen anstellte, die in den Arch. des Sciences biol. Bd. VIII veröffentlicht worden sind. Zu diesem Zwecke züchtete er mehrere Jahre hindurch große Mengen von Tuberkelbacillen auf Bouillon und schickte sie, nach Abtötung durch gerade ausreichende Erwärmung durch das *Chamberlandsche* Filter. Nach Auswaschen und Trocknen sammelte er auf diese Weise mehrere Kilogramm von getrockneten Tuberkelbacillen. Diese wurden im *Soxhletschen* Apparate mit Äther extrahiert, wobei ca. 30% Lipoiden gewonnen wurden; der Rest wurde weiter mit Chloroform extrahiert, wobei wiederum ca. 2,5% Lipoiden gewonnen wurden. Die von Lipoiden befreiten Tuberkelbacillen wurden dann von mir im Thermostaten bei 37,5° 24 Stunden mit physiologischer Kochsalzlösung steril maceriert, durch die Chamberlandkerze filtriert und das Filtrat zu Versuchen verwendet.

Ich untersuchte die Wirkung sowohl der Lipoiden als auch der auf obige Weise durch Maceration gewonnenen Eiweißstoffe. Was die Lipoiden betrifft, so stellen sie eine schmierige braune Masse dar, welche in Wasser völlig unlöslich ist und auch beim Zerreissen mit Wasser nur eine sehr unvollkommene grobe Aufschwemmung liefert. Dieselbe zur

Einspritzung zu benutzen, wie es die obengenannten französischen Forscher getan haben, hielt ich nicht für ratsam, da dabei — ganz abgesehen von rein mechanischen embolischen Wirkungen — unberechenbare Konzentrationen der eingeführten Gifte in den Geweben, an Orten des Steckenbleibens der groben Teilchen erzeugt werden können. Ich suchte also nach einem indifferenten Lösungsmittel. Als solches erwies sich mir das wasserhelle Paraffinum liquidum, in welchem die Lipoidmasse sich unter gelindem Erwärmern leicht löste. Ich benutzte fast immer eine 1 proz. Lösung zur Einspritzung unter die Haut.

Was die toxischen Eiweißstoffe betrifft, so benutzte ich, wie gesagt, nur diejenige Fraktion, welche sich durch 24stündige Maceration in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° aus den mit Äther und Chloroform extrahierten Tuberkelbacillen gewinnen ließ. Ich hatte dadurch zwar nicht alle und vielleicht sogar nicht die giftigsten Eiweißstoffe der Tuberkelbacillen in der Hand, doch zog ich es vor, zunächst die in schonendster Weise gewonnene Eiweißfraktion zu untersuchen, ohne zu weniger indifferenten Extraktionsmethoden zu greifen.

Im ganzen wurden an Kaninchen über 50 Versuche angestellt, deren Dauer von 10 Tagen bis zu 12 Monaten betrug. Im allgemeinen waren natürlich die Veränderungen in den länger dauernden Versuchen stärker und tiefer, als in den kürzeren — doch kann von einem strengen Parallelismus zwischen der Länge des Versuches und der Ausdehnung der Veränderungen keine Rede sein; hier spielt wahrscheinlich die Individualität des Tieres die Hauptrolle. Die Versuchstiere wurden durch Nackenstich getötet; die von selbst eingehenden Tiere wurden nicht gerechnet. Zur Fixation wurde Formalin und Fixationsflüssigkeiten von *Orth*, *Zenker*, *Helly* und *M. Heidenhain* („*Susa*“) benutzt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber fallen vor allem mehr oder minder zahlreiche Ansammlungen des entzündlichen Infiltrates sowohl im interlobulären Bindegewebe längs der hier verlaufenden Gefäße als auch im Inneren der Läppchen auf. Diese Ansammlungen sind sehr verschiedener Größe, von den unbedeutendsten bis zu solchen, welche, obwohl deutlich vom Zwischenläppchen-bindegewebe ausgehend, in das anliegende Läppchen eindringen und manchmal einen großen Teil seines Radius einnehmen. Auf den ersten Blick scheinen diese Zelleinlagerungen aus gewöhnlichen runden „lymphoiden“ Zellen sowie aus gewucherten fixen Bindegewebsszellen zu bestehen. Doch läßt sich bei näherer Beobachtung erkennen, daß von diesen Ansammlungen sich in das Innere des Leberläppchens Ausläufer verbreiten, die aus Capillaren bestehen, die ihrerseits von Zellen erfüllt sind, und daß viele von solchen nichts anderes sind als gewucherte und vergrößerte Kupffersche Zellen.

An den intralobulären Ansammlungen läßt sich diese Tatsache noch deutlicher verfolgen. An dünnen Schnitten ist klar zu sehen, daß diese Ansammlungen aus gewucherten und miteinander anastomosierenden Wandendothelzellen der stark erweiterten Capillaren bestehen. Es bildet sich somit im Innern des Capillargefäßes ein endotheliales Reticulum, in dessen Maschen sich mäßige Mengen lymphoider Zellen befinden. Diese Zellen bilden sich höchstwahrscheinlich an Ort

und Stelle aus den gewucherten Zellen des Reticuloendothels, dessen blutbildende Eigenschaft bei der Wucherung erwacht. Erythrocyten sind in diesen intracapillären Bildungen zwar spärlich, aber doch anzutreffen (Abb. 1).

Kupffersche Zellen wuchern nach beiden Seiten der Capillärwand, sowohl ins Innere des Capillärgefäßes, unter Bildung des erwähnten Reticulum, als auch nach außen, wobei sie den Namen der Adventitialzellen völlig verdienen. Um die Capillaren, besonders um die größeren herum, häufig auch um die kleineren Venen, besonders um die zentralen Venen des Läppchens, deren Wandstruktur von der eines Capillärgefäßes sich ja sehr wenig unterscheidet, bilden sich mantelartige Umhüllungen, die aus solchen gewucherten Adventzialzellen bestehen, die sich

ebenfalls, wie oben erwähnt, durch Ausläufer zu einem Reticulum zusammenschließen, in dessen Maschen sich wiederum „lymphoide“ Zellen vorfinden. Solche reticuloendothelialen Mantel bilden sich auch im interlobulären Bindegewebe um die darin gelegenen Capillaren und kleinen Venen. Viel seltener bilden sich solche Mantel um die interlobulären Gallengänge, wobei sich das Reticuloendothelialgewebe in konzentrischen leicht ödematischen Schichten lagert.

Die ersten Anzeichen der beginnenden Wucherung der Kupfferschen Zellen sind am besten an Präparaten

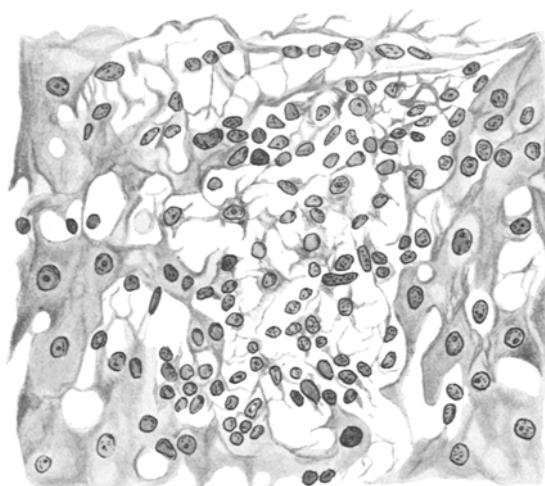


Abb. 1. Ein Inselchen von reticulo-endothelialem Gewebe, mitten in einem Leberläppchen gelegen. Zahlreiche durch Ausläufer miteinander anastomosierende Kupffersche Sternzellen. Näheres im Text.

zu sehen, die nach *Mallory* oder nach *Pasini* gefärbt worden sind, in denen also die Kupfferschen Zellen und deren Abkömmlinge durch das Anilinblau, bzw. Wasserblau-Orcein elektiv blau gefärbt erscheinen. Zuerst fallen die Durchschnitte der Capillarwände dadurch auf, daß sie sich verdicken, saftig werden und sich viel stärker blau färben. Anfangs mögen diese verhältnismäßig dicken blauen Streifen wirklich nur Durchschnitte aufquellender Capillarwände, d. h. der Kupfferschen Zellen sein, bald aber treten dünnste blaue Streifen, von den Wänden der Capillaren ausgehend, zwischen den Leberzellen dort auf, wo Capillaren nicht vorhanden sind, sie dringen in die Leberbalken, zwischen den einzelnen Leberzellen ein, werden immer dicker und plastischer und es wird allmählich ganz klar, daß es keine Durchschnitte gequollener Capillarwände, sondern daraus entstandene kollagene Bindegewebsfasern sind (Abb. 2).

Dieser Prozeß der Bildung von Bindegewebsfasern aus den Kupfferschen Zellen läßt sich klarer und deutlicher auf Querschnitten von Capillaren verfolgen. In vielen Fällen beginnt diese Wucherung der Kupfferschen Zellen ganz zerstreut im Inneren eines scheinbar ganz unveränderten Läppchens, ohne jeden sichtbaren Zusammenhang mit dem Zwischenläppchenbindegewebe. In solchen Fällen läßt

sich an Querschnitten von Capillaren die Vergrößerung und Vermehrung der Endothelzellen ihrer Wand klar verfolgen, wobei diese sich vergrößernden Endothelzellen die Lichtung der Capillaren vollständig ausfüllen. Die Grenzen dieser bis zur gegenseitigen Berührung vergrößerten Zellen bleiben zunächst gut sichtbar, später aber fließt deren Protoplasma vollständig zu einem gemeinsamen Syncytium zusammen, ohne daß eine Vermehrung der Kerne zunächst eintritt (Abb. 3). Von solchen Syncytien gehen häufig deutlich zu verfolgende Ausläufer von denselben farberischen Eigenchaften ab, die sich zwischen den Leberzellen hindurchschlängeln.

Solche Syncytien finden sich manchmal zu 5—6 in einem übrigens normalen Läppchen. Später tritt in diesen Syncytien eine deutliche amitotische Vermehrung der Kerne auf, die sich kranzartig in der Peripherie des Syncytiums aufstellen und so das Bild von Riesenzellen entstehen lassen.

Es ist lehrreich die Wirkung dieses Prozesses auf die Architektonik des Leberläppchens zu verfolgen. Diese Wirkung macht sich besonders dort bemerkbar, wo die aus Kupfferschen Zellen neu gebildeten kollagenen Bindegewebsfasern von der Peripherie des Läppchens in sein Inneres eindringen. Sie schneiden dabei kleinere Gruppen von Leberzellen von den übrigen Zellen desselben Leberbalkchens ab. Die dadurch vom gegenseitigen Druck und Rückhalt und vielleicht von noch anderen mechanischen und biologischen gegenseitigen Einflüssen

befreiten Leberzellen führen eine Umgruppierung aus, wobei sie sich vielleicht etwas vermehren und nicht mehr lange Reihen sondern kleine ringförmige Gruppen bilden. Diese Ringe sind natürlich Querschnitte von zylindrischen Röhren und damit kehrt

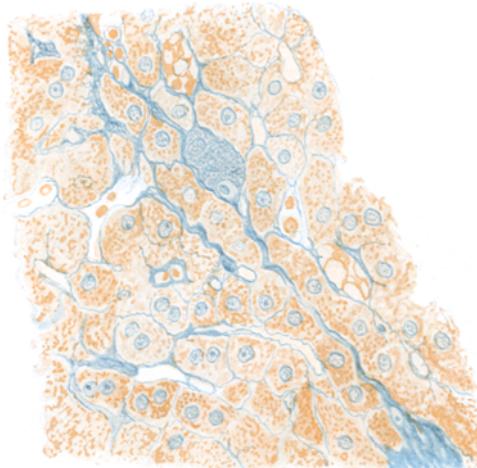


Abb. 2. Frühestes Stadium einer Lebersklerose. Hypertrophische Kupffersche Zellen. Von den Capillarwänden ausgehende, beginnende Entwicklung von Bindegewebe. Mallory-Färbung.

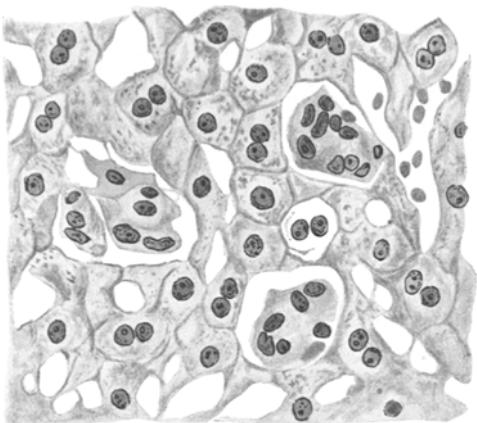


Abb. 3. Hypertrophie und Hyperplasie der Kupfferschen Zellen, die zu Syncytien zusammenfließen und Riesenzellen bilden.

die Leber an diesen Stellen zu ihrem embryonalen Typus einer tubulären Drüse zurück. Solche Rückkehr zur Röhrenbildung führen manchmal an den Läppchen-grenzen zum Auftreten ganzer Inselchen von röhrenartigen Querschnitten, die gewissermaßen an ein Adenom erinnern. Insofern als die zwischen diesen umgruppierten Leberzellen eingedrungenen Bindegewebsfasern sich später zu mehr oder minder breiten Streifen von fasrigem Bindegewebe verwandeln, erweisen sich diese neu entstandenen Drüsenschläuche in Bindegewebe eingebettet und von-einander immer weiter entfernt. So entstehen Bilder, welche eine Neubildung von Gallengängen vortäuschen, von der so häufig bei verschiedenen Lebercirrhosen die Rede ist.

Um die Venen — und zwar sowohl um die zentralen, als auch um die interlobulären — herum bilden sich häufig Zellansammlungen, welche bei schwacher Vergrößerung als entzündliche Infiltrate erscheinen, welche die Vene mantelartig umfassen. Aber bei Untersuchung sehr dünner Schnitte ist es leicht zu bemerken, daß wir es auch hier mit Wucherung von Adventitialzellen dieser Venen zu tun haben, d. h. mit einer Vermehrung der Endothelzellen der Venenwand nach außen, welche ein endotheliales Reticulum bilden, in dessen Maschen lymphoide Zellen eingebettet erscheinen. In späteren Stadien verschwinden diese reticuloendothelialen Bildungen und werden durch Bindegewebsfasern ersetzt.

Somit treten von verschiedenen Seiten sowohl im Inneren als auch an der Peripherie des Läppchens verschiedene, meistens nur anfängliche Stadien der Bindegewebsbildung auf. Diese Entwicklung von Bindegewebe ist kaum anders wie als Anfangsstadien der Cirrhose zu deuten. Die Ausläufer der Kupfferschen Zellen, welche sich zwischen den Leberzellen hindurchzwängen, werden zu Quellen faserigen Bindegewebes, welches allmählich das ganze Läppchen umfaßt und durchdringt. Auf den nach *Mallory* oder nach *Pasini* gefärbten Präparaten sind häufig solche von einem bindegewebigen Ring umfaßte Läppchen zu sehen, welche ein Bild von beginnender annulärer Cirrhose bieten. In noch späteren Stadien bilden sich breite Streifen von Bindegewebe aus, welche das Lebergewebe in allen Richtungen durchsetzen, manchmal etwas ödematos aussehen und Reste frischer entzündlicher Infiltrate aufweisen. Auch „neugebildete Gallengänge“, deren Entstehungsweise schon oben berührt worden ist, finden sich in diesem Bindegewebe reichlich.

Degenerative Prozesse in den Leberzellen sind dabei sehr spärlich, wenn überhaupt, vorhanden. Meistens findet man körnige Entartung, welche freilich ab und zu bis zum völligen körnigen Zerfall der Leberzelle mit Untergang des Kernes gehen kann. Solche körnigentarteten Zellen liegen zerstreut im Inneren des Läppchens nicht nur gruppenweise, sondern auch in einzelnen Exemplaren, wie übrigens auch die obenerwähnten Syncytien der Capillarwandendothelien, die zu Ausgangspunkten der Cirrhose werden. Somit möchte ich in dieser körnigen Entartung der Leberzellen nur eine sehr empfindliche Reaktion derselben auf die Erkrankung der Capillarendothelien sehen, welche auf ziemlich großer Entfernung vom primär erkrankten Capillargefäße auf-

treten kann. Neben der körnigen Degeneration und Zerfall fanden sich ab und zu Gruppen von fettig degenerierten, bzw. infiltrierten Leberzellen, doch waren sie sehr spärlich, nicht reichlicher, als man sie auch sonst in der Leber wohlgenährter Kaninchen findet. Bei Sudanfärbung fanden sich manchmal in den Leberzellen auch kleine Fettkörnchen, wenn auch sehr spärlich vor. Andere degenerative Prozesse in den Leberzellen sind uns nicht vorgekommen, abgesehen von der Bildung kleinstter Vakuolen, welche ziemlich verbreitet sein kann.

Gleichzeitig mit der Leber erkrankt auch die Milz, wenn auch nicht in gleichem Grade; manchmal ist sie leichter erkrankt, manchmal sogar stärker.

Die Sinusendothelien der Milz vermehren und vergrößern sich. Manchmal sind die Sinus ganz von diesen gewucherten und vergrößerten Endothelzellen erfüllt, die ihrerseits zu Ausgangspunkten neuer kollagener Fasern werden können. Diese Zellen bilden Ausläufer, die sich, wie die Zellen selbst, nach *Mallory* und *Pasini* blau färben, sich allmählich verdicken und verlängern und schließlich in dünnste Fasern zerfallen, die sich im allgemeinen Stroma der Milz verlieren. Eine solche Entwicklung neuen Bindegewebes aus hypertrophierenden Sinusendothelien findet hauptsächlich bei mäßigen Vergrößerungen derselben statt; bei starken Hypertrophien wird das Protoplasma der Sinusendothelien zu einem solchen fortschreitenden Vorgang, wie es die Bildung neuen Bindegewebes ist, wenig fähig. Augenscheinlich sind die äußersten Grade der Hypertrophie, welche in Riesenzellenbildung übergehen, schon degenerative Zustände, die mit fortschrittlichen Vorgängen wenig vereinbar sind. Sehr häufig tritt diese Hypertrophie und Hyperplasie der Endothelien auch in den Malpighischen Körperchen auf und erreicht dort sehr erhebliche Grade, so daß die Malpighischen Körperchen fast gänzlich von diesen gewucherten Endothelien eingenommen werden und die lymphoiden Zellen sehr stark zurücktreten. In diesen Riesenzellen findet auch eine starke amitotische Vermehrung der Kerne statt — welche dabei den normalen Typus der Endothelkerne behalten (Abb. 4).

Irgendwelche Anzeichen einer Tuberkulisation oder Verkäsung im Milzgewebe konnten wir ebensowenig beobachten wie in der Leber. So mit verliert das Auftreten dieser Riesenzellen, welches unzweifelhaft mit der tuberkulösen Vergiftung ursächlich zusammenhängt, den Charakter einer spezifischen Reaktion auf tuberkulöse Infektion.

Die Milzbälkchen sind häufig ödematos, ihre Faserbündel auseinandergerückt, und es bilden sich dazwischen mit Flüssigkeit gefüllte Spalten. Sehr selten treten in der Leber und noch seltener in der Milz geringfügige Nekrosen auf.

Irgendwelchen grundsätzlichen Unterschied in der Wirkung der an Lipide und an Eiweiß gebundener Endotoxine habe ich nicht finden

können. Es fällt zwar auf, daß die mit „Eiweißendotoxinen“ behandelten Tiere ceteris paribus spätere, mehr bindengewebigfaserige Stadien der Lebersklerose aufweisen. Der Unterschied ist aber rein gradmäßig. Ein solcher Unterschied — wenn überhaupt vorhanden — hängt nur von der Menge und der Dauer der Wirkung sowie von dem Grade der Empfindlichkeit des Tieres ab. Eine strenge Einteilung der Endotoxine in sklerosierende und verkäsende hat in meinen Versuchen durchaus keine Bestätigung gefunden, schon deshalb weil ich eine verkäsende

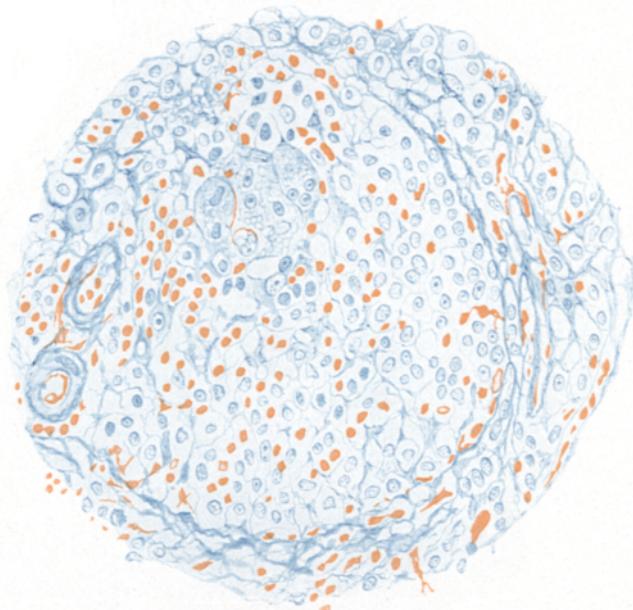


Abb. 4. Ein Malpighisches Körperchen der Milz. Hypertrophische Endothelzellen. Spärliche lymphoide Zellen im Reticulum. Vier Monate mit tuberk. „Eiweiß“endotoxinen behandelt.
Mallory-Färbung.

Wirkung überhaupt vermißt habe, was ich ebenfalls auf die Menge zurückfüre. Bei Einführung von ziemlich groben Aufschwemmungen, wie es die von mir oben genannten französischen Forscher taten, bleiben ziemlich grobe Körnchen der eingespritzten Suspension in den Geweben stecken und wirken dauernd auf eine begrenzte Anzahl von Zellen mit konzentrierten Endotoxinen ein. Von dauernder Einwirkung stärkerer Lösungen sah ich auch Nekrosen, zwar ohne käsigem Zerfall; durch noch stärkere Gaben hätte ich vielleicht auch diesen erzielt. Auch *Armand Delille* sowie *Courcoux* und *Ribadeau-Dumas* erklären sich gegen eine schematische Einteilung der Lipoide in kaseifizierende und sklerosierende und glauben, daß dabei alles auf die Menge ankommt. *Ostrowski* und

Dominici studierten an Meerschweinchen die Wirkung wasserlöslicher, durch längeres Kochen gewonnener lipoidfreier Tuberkelbacillenbestandteile. Sie beobachteten dabei gleichzeitige sowohl verhärtende wie käsige Veränderungen in verschiedenen Organen, während sie nach Einführung von Fettwachsen Veränderungen fanden, die sie durch den sehr unklaren Ausdruck: „Hyperplasie avec hypergenèse lymphatique de type embryonnaire“ bezeichnen. Endlich haben *Marie* und *Tiffeneau* aus Tuberkelbacillen Endotoxine gewonnen, welche Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse und Tauben im Verlauf von einigen Stunden töteten, ohne daß natürlich irgendwelche morphologische Veränderungen eingetreten wären.

Es ist ja ganz klar, daß, wie *Ostrowski* richtig bemerkt, die chemische Zusammensetzung der Tuberkelbacillen großen Schwankungen unterliegt, je nach ihren Rassenunterschieden, nach der Art und Weise ihrer Kultivierung außerhalb des Organismus und nach den angewandten Extraktionsmethoden. Die im Schrifttum niedergelegten Angaben zeigen unzweifelhaft, daß verschiedene Untersucher tuberkulöser Endotoxine sehr verschiedene Stoffe in den Händen hatten, je nach den oben erwähnten Umständen. Von diesen Vorwürfen will ich auch mein Material durchaus nicht freisprechen, obwohl dasselbe durch die Behandlung von Tuberkelbacillen nur mittels Äther und Chloroform und physiologischer Kochsalzlösung bei gelinder Erwärmung gewonnen wurde, d. h. durch Mittel, von denen man wohl annehmen darf, daß sie die chemische Struktur der extrahierten Stoffe nicht verändern. Zwar habe ich nicht sämtliche in Tuberkelbacillen vorhandene Endotoxine untersucht, doch glaube ich annehmen zu dürfen, daß diejenigen, deren Wirkung von mir untersucht worden ist, in den Tuberkelbacillen wirklich vorhanden waren. Ich glaube demnach auf Grund obendargelegten Untersuchungen behaupten zu können:

1. daß unter den Zerfallsprodukten der Tuberkelbacillen im Organismus manche vorhanden sein können, welche in demselben eine Reihe toxischer Veränderungen hervorzurufen vermögen, vor allem eine ausgesprochene Reaktion des Reticuloendothelsystems, jedenfalls des hepatolienalen;

2. diese Reaktion führt zur Entwicklung von Bindegewebe und zur Ausbildung einer unzweifelhaften Sklerose sowohl in der Leber als auch, wenn auch weniger, in der Milz;

3. diese Reaktion hat zwar in ihren Anfangsstadien etwas Eigentümliches (*Syncytien* und daraus entstehende Riesenzellen), verliert aber in den späteren Stadien dieses eigentümliche Gepräge und entwickelt sich weiter als eine ganz banale, nichts für Tuberkulose Spezifisches aufweisende Sklerose. Diese Beobachtungen legen also den Gedanken nahe, daß manche tuberkulöse Endotoxine nicht nur in der Lunge, sondern

auch in entfernteren Organen, speziell in der Leber unspezifische, sozusagen „vulgäre“ Lebercirrhosen mit Beteiligung der Milz, hervorrufen können. Die Möglichkeit, daß die tuberkulöse Vergiftung in der Ätiologie der „vulgären“ Lebercirrhose eine gewisse Rolle spielt, ist schon längst von der beobachtenden Klinik geahnt worden. Es existiert darüber ein ansehnliches Schrifttum, das sich zum größten Teil in der Arbeit von *Schönberg* zusammengestellt findet (Beitr. path. Anat., 59), der auch selbst auf Grund seiner pathologisch-anatomischen Untersuchungen diese Ansicht vertritt. Auch *Kirch* (Virch. Arch. 225) neigt zu dieser Ansicht auf Grund seiner Versuche, allerdings nicht mit Endotoxinen, sondern mit lebenden, wenn auch abgeschwächten Bacillen. Es fehlt zwar nicht auch an widersprechenden Stimmen, doch bin ich überzeugt, daß diese wichtige Frage nicht durch klinische oder pathologisch-anatomische Untersuchungen, sondern nur auf dem Wege des Tierversuches, und zwar mit bacillenfreiem, rein toxischem Material, wie ich es versucht habe, weiter gebracht werden kann.

Ob es nun neben diesen unspezifischen hepatoliernalen Erkrankungen tuberkulösen Ursprungs auch noch unspezifische toxituberkulöse — ich möchte sagen *paratuberkulöse* — Erkrankungen auch anderer Organe, der Pleura, des Bauchfells, der Nieren, gibt, bleibt vor der Hand eine offene Frage;

4. schließlich ist die Frage zu stellen, inwieweit die oben beschriebene Entwicklung der toxituberkulösen Lebersklerose aus Kupfferschen Zellen, darüber hinaus auch bei anderen Lebercirrhosen nichttuberkulösen Ursprungs stattfindet. Wir haben sie jedenfalls bei experimentellen Hepatosen nach Entmilzung und bei dabei entstehenden Anfangsstadien der Lebersklerose beobachtet¹. Wir glauben, daß diese Entstehung auch für Lebercirrhosen anderer Ursache von Bedeutung sein muß, worüber nur ein die frühesten Anfangsstadien des Prozesses vorführender Versuch entscheiden kann.

Schrifttum.

Mitchell-Prudden and Hodenpyl, N. Y. med. J. 1891. — *Auclair*, These de Paris 1897. — *Armand Delille*, Les poisons tuberculeux. 1912. — *Oppenheim et Loepel*, Arch. gen. Méd. 1903. — *Courcoux et Ribadeaux-Dumas*, J. Physiol. et Path. gén. 1910. — *Ostrowski et Dominici*, Recherches sur les poisons du bacille de la tuberculose. 1914. — *Marie et Tiffeneau*, zit. nach *Ostrowski und Dominici*. — *Kressling*, Arch. Sci. biol. (Petrograd) 8.

¹ Dr. *M. S. Archangelskaja*, Leberveränderungen nach Splenektomie. Neues (russ.) Arch. Chir. 9 (1926).