

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Köln
[Direktor: Prof. Dr. Reiner Müller].)

Tuberkulotoxische Fernwirkungen an der Leber.

Von
H. Guillery,
Augenarzt in Köln-Lindenthal.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Oktober 1929.)

Im Jahre 1923 habe ich eine Erkrankung der Leber erwähnt¹, die sich bei Kaninchen nach Einführung eines Schilfsäckchens mit Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle entwickelt. Die Kürze jener Angaben erklärt es wohl, daß sie in den seither erschienenen Lehrbüchern keine Beachtung gefunden haben. Die Krankheit war allerdings ein Nebenbefund, der aber unter den verschiedenen tuberkulotoxischen Fernwirkungen, die ich seither bei Anwendung dieser Methode festgestellt und in einer Reihe von Arbeiten beschrieben habe, ein besonders eigenartiger ist. Man kann sagen, daß er auf den ersten Blick aus dem Rahmen der anderen Fernwirkungen herauszufallen scheint, da bei diesen die Beziehung zur Tuberkulose schon durch den histologischen Befund augenfällig ist, oder auch in der klinischen Erfahrung eine Stütze findet. Dies gilt von den von mir beschriebenen Veränderungen im Fettgewebe, in der Haut (Skrofulide), den Phlyktänen und der sympathisierenden Entzündung des Auges. Die Befunde, mit denen wir uns hier beschäftigen wollen, sind aber, obschon durch Gifte des Tuberkelbacillus hervorgerufen, einer Tuberkulose der Leber viel weniger ähnlich, als anderen Giftwirkungen, die mit der Tuberkulose nichts zu tun haben. Bei näherem Studium zeigen aber auch die Veränderungen der Leber im wesentlichen denselben Vorgang, der nur durch den eigentümlichen histologischen Bau des Organes ein besonderes Gepräge erhält. So kann man sogar sagen, daß sie eine Ergänzung und Stütze für die anderen bilden, indem es sich überall um eine deutlich auf dem Gefäßwege fortgeleitete Giftwirkung handelt, die sich auch in der Umgebung der zuleitenden Gefäße ganz besonders entfaltet. Aus diesem Grunde, wie auch wegen der allgemeinen Beziehungen zu toxischen Vorgängen an der Leber, scheint es mir angebracht, auf diese Befunde etwas ausführlicher einzugehen,

¹ Guillery, H.: Z. Tbk. 38, 1.

zumal ich sie seitdem durch weitere Studien ergänzen und in den Einzelheiten ihrer Entwicklung besser würdigen konnte.

Die in Rede stehende Leberveränderung ist, wenn sie höhere Grade erreicht hat, schon mit bloßem Auge erkennbar, als einziger Befund, der sich bei der Öffnung des Tieres zeigt. Sonst ist in keiner Körperhöhle etwas Auffälliges zu sehen. Das Schilfsäckchen findet man, oft erst nach einem Suchen, irgendwo in den Falten des Netzes oder des Gekröses, leicht oder etwas fester verklebt, aber ohne besondere Veränderungen der näheren und weiteren Umgebung. Bezüglich der mikroskopischen Befunde, die sich hier feststellen lassen, verweise ich auf die frühere Arbeit und die unten noch angeführten Beispiele. Nirgendwo sind Anzeichen von Bauchfellentzündung oder Tuberkulose. Das Auftreten dieser würde beweisen, daß das Schilfsäckchen nicht dicht geblieben, also der Versuch, tuberkulotoxische Fernwirkungen von einem abgeschlossenen Bacillenherde aus zu erzielen, mißglückt ist. Die Leber zeigt aber in den ausgesprochenen Fällen so deutliche Veränderungen, daß sie sich nicht übersehen lassen. Allerdings bemerkt man auch an ihr nichts von Tuberkeln. Die Veränderungen sind vielmehr ganz anderer Art und waren bis dahin als Wirkungen des Tuberkelbacillus nicht bekannt.

An der angegebenen Stelle (S. 9) habe ich sie, wie folgt, beschrieben.

Ihre (sc. der Leber) Oberfläche war in mehr oder weniger großer Ausdehnung, oft allenthalben, bedeckt mit gelben bis graugelben unregelmäßigen Herden, die getrennt oder landkartenartig zusammenließend sich über das Organ verbreiteten. Von der sonst rötlichen Leberoberfläche hoben sie sich sehr deutlich ab. Die Zeichnung der Leberläppchen war in ihnen vollständig zugrunde gegangen. Dem bestastenden Finger boten sie sich ein wenig derber als die Umgebung, auch waren sie stellenweise über die Oberfläche leicht erhaben. Beim Einschneiden sah man, daß diese Herde mehr oder weniger tief eindrangen bis zur gänzlichen Durchsetzung des Parenchyms.

Von der mikroskopischen Untersuchung heißt es dann weiter, daß in Paraffin eingebettete Stücke aus solchen Herden eine hochgradige Veränderung zeigten, die sich oft an derselben Leber in allen Stadien verfolgen ließ. Auch makroskopisch unveränderte Abschnitte erwiesen sich oft als nicht mehr normal, so daß bei manchen Lebern eine als unverändert zu bezeichnende Stelle kaum zu finden war.

Der Beginn stellt sich dar als eine Auflösung der normalen zierlichen Struktur des Leberparenchyms. Die Zellen bilden, unter Verlust ihrer Gestalt und Grenzen, unregelmäßige Klumpen, in denen aber im allgemeinen die strahlige Anordnung nach der Läppchenmitte noch zu erkennen ist. Die Zellenbalken sind erheblich verschmälert, wie geschrumpft, die Capillarräume entsprechend erweitert. An den Kernen werden Entartungen bemerkbar. Viele erscheinen ganz verblaßt und schattenhaft, bei anderen sind noch vorhandene Chromatinreste an die Kernwand gedrängt. Auch in der normalen Leber findet man sehr stark gefärbte, pyknotische Kerne, die man als eine Aufbrauchserscheinung ansieht¹. Solche Formen sind bei der in Rede stehenden

¹ Krause: Kursus der normalen Histologie. 1911, S. 279.

Giftwirkung in großen Mengen vorhanden. Daß es sich um Leberzellenkerne handelt, kann man vielfach nur an ihrer Lage innerhalb der Balken feststellen, da die Umrisse der Zellen ganz untergegangen sind (Abb. 1).

Das typische Zellenbild der normalen Leber mit einem oder zwei Kernen (Abb. 2) ist auch bei entsprechender Vergrößerung kaum zu finden. Viele Kerne sind ganz zerfallen, ihre ursprüngliche Lage nur noch an den Trümmern erkennbar. Schließlich vermischt sich alles mit den Wucherungen, auf die wir gleich zurückkommen.

Zunächst ist noch ein anderes Bild zu schildern, dem man an vielen Stellen innerhalb der Läppchen begegnet. Hier sind 5 bis 6 nebeneinander liegende Leberbälkchen ganz zusammen verschmolzen, so daß sie eine gleichmäßige Masse bilden, innerhalb der die einzelnen Balken und also

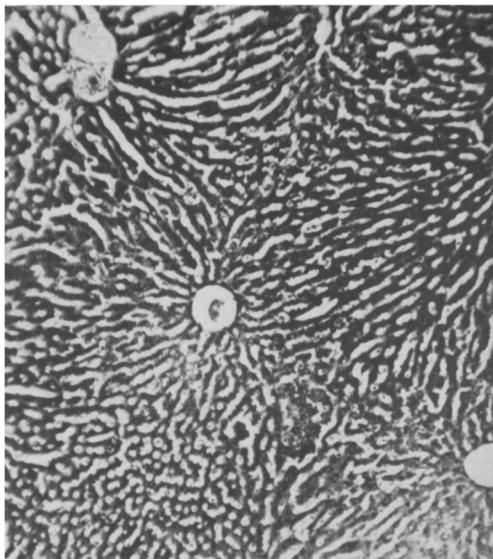


Abb. 1. Leberläppchen.
Erstes Stadium der Giftwirkung. 55fach.

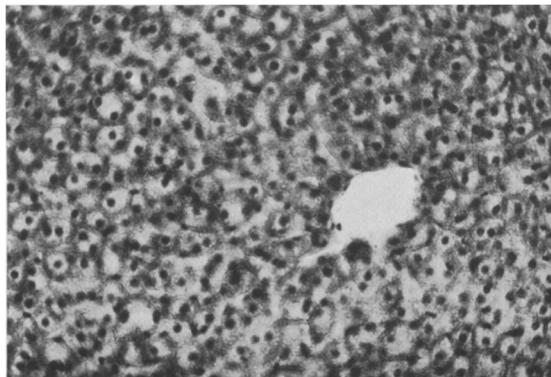


Abb. 2. Normale Kaninchenleber aus der Umgebung der Zentralvene. 150fach.

auch die dazwischen liegenden Capillaren nicht mehr erkennbar sind. Von den Kernen sind nur noch wenige erhalten, von den untergegangenen spärliche Trümmer zu erkennen (Abb. 3).

Das Bild ist vielleicht mit der Koagulationsnekrose vergleichbar, wie man sie bei Eklampsie findet. Fibrinausscheidungen sind in unseren Schnitten nicht vorhanden.

Ferner ist zu bemerken, daß in den durch die Schrumpfung der Leberzellen stark erweiterten Capillarräumen an manchen Stellen ein zartes Gespinst zum Vorschein kommt, das zum Teil wohl den sichtbar gewordenen „Gitterfasern“ angehört, die das Endothelrohr der Capillaren umspinnen und das Gerüst des Läppchens verstärken. An der normalen Kaninchenleber sind die Capillaren im Vergleich zu den Zellenbalken so eng, daß man ohne besondere Behandlung der

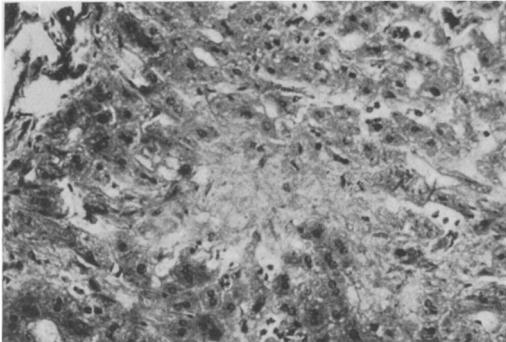


Abb. 3. Herd im Leberläppchen, durch Verschmelzung nekrotischer Balkchen entstanden. 150fach.

Schnitte nichts von diesen Fasern bemerkte. Von Anfang an die Läppchenrandteile befallen, und dem entspricht auch die weitere Entwicklung.

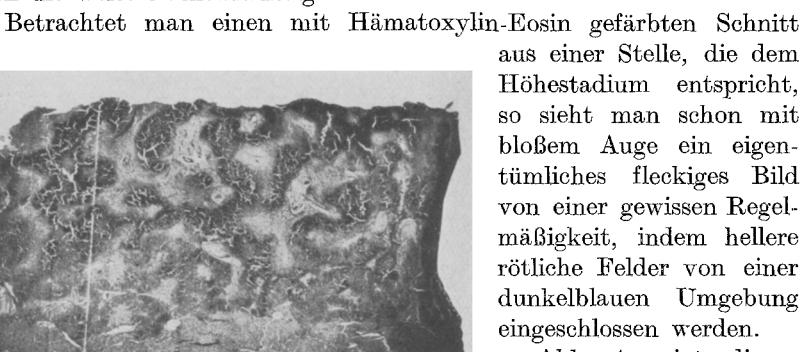


Abb. 4. Höhestadium. Fleckige Zeichnung (s. Text). 7½fach.

die im Original den rötlichen bzw. blauen Stellen entsprechen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß die letzteren vollgepfropft sind von dichten Zellenmassen, die in den ersten zwar nicht ganz fehlen, aber doch in erheblich geringerem Maße vorhanden sind, so daß diese Bezirke die Hämatoxylinfärbung entsprechend weniger annehmen.

Ein näheres Studium dieser blaugefärbten Stellen erweist, daß es sich vorwiegend um die Trümmer von Zellen handelt. Man findet alle

Abb. 4 zeigt diesen Wechsel zwischen hellen und dunklen Bezirken,

Formen des Zellenuntergangs, sowohl dunkelgefärbte Reste, wie auch schattenhafte Gebilde. Was es ursprünglich war, erkennt man an den etwas lichteren Randteilen solcher Bezirke. Hier finden sich hauptsächlich Lymphzellen, dazwischen Leukocyten, epitheloide, aber keine Riesenzellen. Daneben tauchen stellenweise noch die Kerne von Leberzellen auf, innerhalb einzelner noch leidlich erhalten gebliebener Inseln von Lebergewebe.

Unter diesen Umständen gibt im allgemeinen nur die Lage der Lebergefäßse noch die Möglichkeit, sich in dem Bilde zurechtzufinden, da überall, wo die Zellenmassen dicht liegen, die Balkenreihen der Leberzellen vollständig verschwinden. Ein Überblick ist aber immer noch soweit möglich, daß sich deutlich die überwiegende Beteiligung der äußeren Läppchenabschnitte und das verhältnismäßige Freibleiben der inneren erkennen läßt. An manchen Stellen ist allerdings alles durch die von den Rändern andringenden Zellenmassen überwuchert. Zwischen diesen sieht man überall massenhaft rote Blutkörperchen, zum Teil noch innerhalb der stark erweiterten Capillaren, zum Teil aber auch als ausgedehnte Blutergüsse. Diese, sowie die Erweiterung der Gefäße und ihre Blutfülle zeigen sich wieder besonders in den äußeren Teilen der Läppchen. So z. B. in Abb. 5, wo sie deutlich vorhanden sind, noch bevor die Zellenwucherung das Bild überschwemmt hat. An manchen Stellen ist schon bei schwacher Vergrößerung die Färbung des Schnittes durch diesen Blutreichtum deutlich beeinflußt.

So bieten diese Befunde, wenn das Höhenstadium erreicht ist, ein schwer zu entwirrendes Chaos, das erst durch das Studium des Verlaufes von der ersten Entwicklung an verständlich wird. Hierzu greifen wir auf unsere Abb. 1 zurück, die eine Darstellung des Anfangsstadiums gibt, wie es oben geschildert ist. Die Abb. 6 zeigt eine Stelle aus diesem Schnitte in derselben Vergrößerung wie die normale Kaninchenleber (Abb. 2). Der Unterschied ist deutlich. Das normale zierliche Bild ist ganz zerstört. Man sieht den Schwund der Zellgrenzen, die Verklumpung der Balken, die stellenweise geschrumpft erscheinen, so daß die zwischen ihnen liegenden Capillaren stark erweitert sind, während sie sich am normalen Schnitte bei der gleichen Vergrößerung nur eben

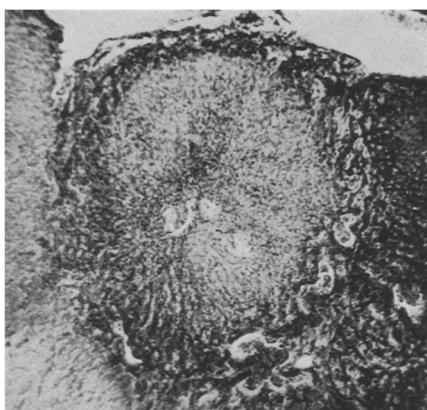


Abb. 5. Leberläppchen mit Blutungen am Rande und stark erweiterten Capillaren. 45fach.

erkennen lassen. Die Erweiterung der Capillaren steht im Einklang mit der starken Blutfülle, die auch an den größeren Gefäßen zu finden ist.

Innerhalb dieser erweiterten Räume entwickelt sich nun, zunächst wohl aus den Endothelien der Capillaren, die geschilderte Zellwucherung, die vorwiegend in den äußeren Abschnitten des Läppchens allmählich das Bild überschwemmt unter Beteiligung aller Bindesubstanzen, die unter den Begriff der *Glissionschen Kapsel* fallen. Man sieht dies deutlich auf Abb. 7, wo die dunklen Züge die geschrumpften und ganz unregelmäßig verlaufenden Leberzellenbalken darstellen. In den dazwischen liegenden hellen Räumen erkennt man gruppenweise und zerstreut das Auftreten der Zellen, zunächst ohne Zusammenhang und anfangs durch die Leberzellenbalkchen getrennt. Schließlich werden diese vollständig überwuchert, so daß sie kaum noch andeutungsweise zu erkennen sind. So entstehen dichte Herde zunächst kleinen Umfanges, demnächst die ausgedehnten Züge, die den Hämatoxylinschnitten das oben geschilderte fleckige Aussehen schon makroskopisch geben (Abb. 4), und zuletzt die Durchwucherung des ganzen Läppchens.

Vielfach sieht man innerhalb der vollen entwickelten Zell-

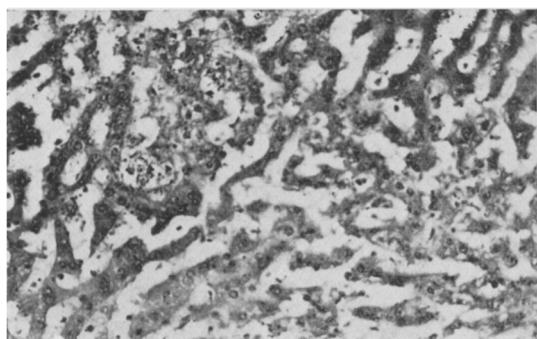


Abb. 6. Stelle aus Abb. 1. 150fach.

fenden Leberzellenbalken darstellen. In den dazwischen liegenden hellen Räumen erkennt man gruppenweise und zerstreut das Auftreten der Zellen, zunächst ohne Zusammenhang und anfangs durch die Leberzellenbalkchen getrennt. Schließlich werden diese vollständig überwuchert, so daß sie kaum noch andeutungsweise zu erkennen sind. So entstehen dichte Herde zunächst kleinen Umfanges, demnächst die ausgedehnten Züge, die den Hämatoxylinschnitten das oben geschilderte fleckige Aussehen schon makroskopisch geben (Abb. 4), und zuletzt die Durchwucherung des ganzen Läppchens.

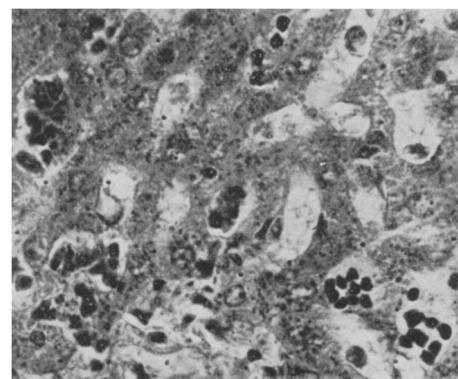


Abb. 7. Beginn der Zellenwucherung zwischen den Leberläppchen. 450fach.

massen, meist den peripheren oder wenigstens den mittleren Teilen des Läppchens entsprechend rundliche, auffallend helle Stellen, im allgemeinen etwa vom Durchmesser von 5—6 Leberzellen, aber auch größere. In diesen Gebieten finden sich kaum Lymphzellen, sondern fast nur einige zerstreute Leukocyten. Auch bei starker Abblendung ist eine deutliche Zeichnung nicht mehr zu erkennen. Weder die Hämatoxylin- noch die Eosinfärbung wird angenommen. An v. Giesonschnitten ist eine zarte,

aber ziemlich regellose Zeichnung wahrnehmbar. Ich möchte glauben, daß es sich hier um jene obenerwähnten, verklumpten, nekrotischen Stellen handelt, an denen die Zellbildung infolge des Unterganges der Capillaren behindert ist.

Bei der ersten Entwicklung dieser Vorgänge findet man vorwiegend Lymphzellen. Leukocyten sind in geringerer Zahl vorhanden. Es fällt auf, daß schon frühzeitig zahlreiche Pyknosen sichtbar sind, sowohl an einzelnen Zellen, wie an ganzen Gruppen. In Abb. 7 sind solche Stellen mit pyknotischen Kernen und Kerngruppen deutlich erkennbar. An den dichten Stellen mehren sich solche Bilder, zugleich mit dem Auftreten anderer Entartungsscheinungen an den Kernen bis zur gänzlichen Zertrümmerung. Dazwischen sieht man vereinzelt noch Kerne der Leberzellen, die an ihrer Größe leicht kenntlich sind.

In der unmittelbaren Umgebung der Pfortaderäste ist das Bild nicht nur im Anfange, wie bei unserer Abb. 5, sondern in allen Stadien von Blutungen beherrscht, die Gefäßwandungen, sowie die Wand der benachbarten Gallengänge reichlich von Rundzellen durchsetzt. In zahlreichen Portalästen sieht man Thrombosen in verschiedener Entwicklung. Die Zellenmassen dringen schließlich von außen durch die Gefäßwand, und zwar auch an der Zentralvene, bis die Lichtung des Gefäßes ganz oder teilweise durchwuchert ist. An der Blutüberfüllung sowohl, wie den Blutungen sind aber nicht nur die größeren Gefäße beteiligt, sondern auch die Capillaren der Läppchen, und zwar wieder besonders in der Peripherie (Abb. 5).

Ein eigenartiger Befund ist die große Menge von Pigment, dem man in den Zellmassen begegnen kann. Es zeigt sich in kleinen oder größeren hell- und dunkelbraunen Körnchen zerstreut. Sie liegen intra- und extracellulär, in großen Mengen in den Leberzellen, stellenweise sehr dicht, ebenso in den *Kupfferschen Sternzellen* und den Endothelien der Capillaren. Noch zahlreicher finden sie sich in Exsudatzellen, in manchen in solchen Mengen, daß sie die Kerne vollständig verdecken. Viele von diesen Körnchen haben in Hämatoxylinpräparaten eine bläuliche Färbung angenommen. Die vollgepfropften Zellen liegen teils einzeln zerstreut, teils zu großen drusenartigen Klumpen geballt, von denen manche so dicht sind, daß man nur mit Mühe ihre Zusammensetzung aus den einzelnen sich gegenseitig deckenden Zellen erkennen kann (Abb. 8). Es sind ähnliche Bilder, wie man sie an den pigmentierten Augenhäuten findet. Größeren Ansammlungen begegnet man auch extracellulär, wohl als Überreste untergegangener pigmenthaltiger Zellen. Ausgesprochen kristallinische Formen habe ich nur vereinzelt gefunden, doch zeigte sich an mehreren größeren Anhäufungen eine gewisse Neigung zur Krystallbildung. Solche Formen gaben ebenso wie andere bräunliche Körner nicht die Hämosiderinreaktion (s. unten), was darauf hindeutet, daß es sich vielleicht teilweise um Hämatoidin handelt.

Das Auftreten ist kein regelmäßiges. In manchen Lebern sieht man das Pigment nur spärlich in wenigen Schnitten, während es in anderen, bei sonst ganz gleichartigen Befunden massenhaft vorhanden ist. Einen

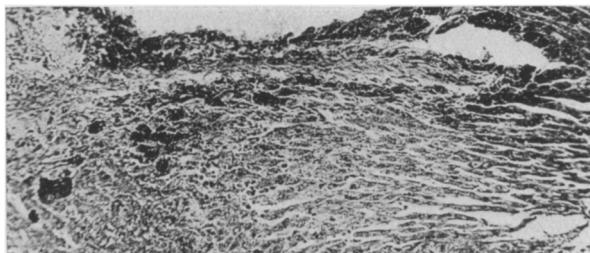


Abb. 8. Pigmentherde von verschiedener Größe zwischen den Exsudatzellen. Die Lücken sind Kunstprodukte. 125fach.

Grund für diese Verschiedenheit habe ich nicht feststellen können. Man kann auch nicht sagen, daß es nur da auftrate, wo die Zerstörung schon einen besonderen Grad erreicht hat, vielmehr ist es an Stellen zu finden,

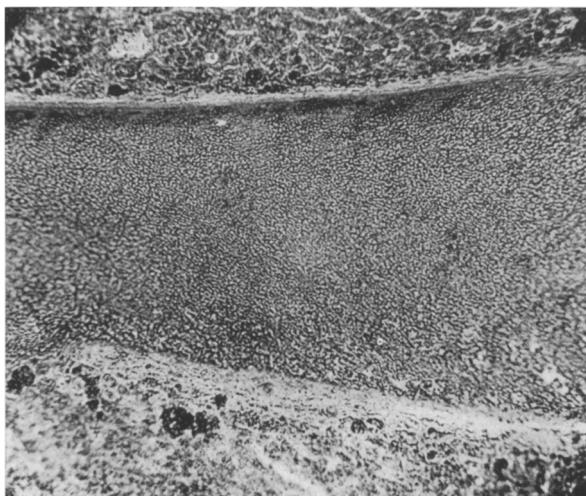


Abb. 9. Stark erweitertes und gefülltes Gefäß (Zentralvene).
Am Rande Pigmentanhäufungen. 125fach.

die sehr verschiedene und also auch die früheren Entwicklungsstufen darstellen. An einigen Orten sieht es so aus, als wenn ein solcher Pigmentklumpen eine Lücke innerhalb der Zellenbalken in Größe von einer bis mehreren Leberzellen ausfüllte. An anderen hat es den Anschein, als ob die Nähe der Gefäße bevorzugt wäre. Ja, man kann sagen, daß

verschiedene gröbere Gefäße geradezu begleitet sind von dichten Pigmentanhäufungen (Abb. 9). Wieder an anderen Schnitten liegen sie aber mitten in den Zellhaufen, ohne eine erkennbare Beziehung zu Gefäßen.

Die Formen, in denen das Pigment auftritt, sind überall dieselben. Intracellular findet es sich nur in feinen oder etwas größeren Körnchen. Diesen Bildern begegnet man in manchen Lebern ausschließlich ohne größere Klumpenbildung. In den Zellen der normalen Kaninchenleber ist Pigment meist nur spärlich vorhanden. Da beobachtet ist, daß bei älteren Kaninchen nicht selten viel braunes eisenfreies Pigment in der Leber vorhanden ist¹, so sei bemerkt, daß meine Versuchstiere 12 bis 15 Monate alt waren.

Sehr bemerkenswerte Befunde entstehen, wenn man die Schnitte mit Ferrocyanalkalium und Salzsäure nach der Methode von *Perls* behandelt. Es zeigt sich dabei, daß dieses Pigment zu einem sehr großen Teile eisenhaltig ist. In einer solchen Leber handelte es sich histologisch noch um die beschriebenen Anfangsstadien, bei beginnender Entwicklung der zelligen Reaktion. Die Körnchen, in ihrer Größe sehr verschieden, lagen fast ausschließlich innerhalb der Leberzellen. Nur einige etwas größere Klümpchen waren auch in den Intracellularräumen zu finden. Ihre Verteilung innerhalb der Schnitte war sehr ungleichmäßig. Während sie an großen Bezirken auch ganz fehlten, waren an anderen überall die Leberzellenbalken reichlich vollgepropft, aber doch nicht so dicht, daß sie die Kerne verdeckten. An manchen Stellen machten die Körnchen einen sehr gleichmäßigen Eindruck, wie an vorausbestehende Granula gebunden, an anderen waren sie sehr verschieden und unregelmäßig, wie zusammengedrückt.

Irgendwelche Spuren von früheren Blutungen sind in diesem Falle nicht erkennbar. Es ist aber möglich, daß solche sehr langsam erfolgt sind, da die Versuchsdauer von der Einführung des Schilfsäckchens in die Bauchhöhle bis zu dem Tode (spontanen) des Tieres 8 Monate betrug. Eine andere Todesursache als die ausgedehnte Leberveränderung war bei der Sektion nicht festzustellen. Von der Leber dieses Tieres stammen die in Abb. 3 und 11 wiedergegebenen Befunde.

Eine ganz massenhafte Ausscheidung von Hämosiderin war in den Schnitten, von denen Abb. 4 ein Beispiel ist. Die blaue Färbung bedeckt schon makroskopisch ganze Flächen der Schnitte, so daß diese bei der roten Gegenfärbung ein ähnliches buntes Bild liefern, wie die in Abb. 4 dargestellte Hämatoxylin-Eosinfärbung. Es besteht aber in der Verteilung der roten und blauen Farben, insofern keine Übereinstimmung, als die Pigmentablagerung nicht an die von Hämatoxylin blauen Züge der hauptsächlich in der Peripherie der Läppchen liegenden Zellmassen gebunden ist. Im Gegenteil findet sich gerade an diesen Stellen

¹ Lubarsch: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 42.

der stärksten Zerstörung die geringste Pigmentablagerung, die reichlichste da, wo die Zeichnung der, wenn auch größtenteils nekrotischen Zellbalken noch erkennbar ist. Diese Zellbalkchen sind mehr oder weniger durchsetzt von den feinen blauen Körnchen. Zwischen den Zellen liegen die größeren blauen Klumpen. Nach Untergang der Bälkchen in den Zellwucherungen der Peripherie sieht man diese Ablagerungen nur noch in der näheren Umgebung der Pfortaderäste und an den Stellen, wo Überreste von hämosiderinhaltigen Leberzellenbalken vorhanden sind. Die anderen erscheinen bei der Gegenfärbung gleichmäßig rot.

An den noch nicht zerstörten Stellen sieht man, daß im Beginn weitaus das meiste Hämosiderin in schmaler Zone an den Rändern der Läppchen, also in der nächsten Umgebung der Pfortaderäste abgelagert wird. Hierdurch erscheint die äußere Umgrenzung der einzelnen Läppchen schon bei Lupenbetrachtung in blauer Einfassung, so daß der Bau der Leber hierdurch sehr scharf hervortritt. Auch innerhalb größerer thrombosierter Gefäße sieht man erhebliche Mengen von Hämosiderin, bei den längsgetroffenen oft auf weite Strecken.

Es färbt sich aber nicht alles Pigment blau. Gerade die großen drusigen Gebilde, wie sie Abb. 8

und 9 darstellen, sind an der Reaktion vielfach nicht beteiligt. Wie schon oben bemerkt, handelt es sich bei dem nicht eisenhaltigen Pigment vielleicht teilweise um Hämatoidin.

Die Versuchsdauer war in diesem Falle 4 Monate. In einem anderen, wo die Zerstörung mindestens ebenso groß war, lebte das Tier nur $2\frac{1}{2}$ Monate. Hier fand sich *nicht die Spur* von Hämosiderin, trotz sehr ausgedehnter Blutungen. Es handelte sich um das Tier, von dem die Abb. 5 stammt. Die Wucherung der Gallengänge (Abb. 10) ist von demselben Falle. Es ist mir keine andere Ursache für das verschiedene Auftreten der Hämosiderinreaktion ersichtlich, als die Länge der Zeit, die in den beiden positiven Fällen einmal 4, das andere Mal 8 Monate betrug, in dem negativen $2\frac{1}{2}$ Monate, wobei noch die Möglichkeit hinzukommt, daß in dem letzteren die Blutungen erst kurze Zeit vor dem Tode aufgetreten sein könnten, was ihrem Aussehen entsprechen würde.



Abb. 10. Wucherung der Gallengänge.
25fach.

Ob das allein bei diesen verwickelten Vorgängen maßgebend ist, bleibe dahingestellt. Der Unterschied in bezug auf Grad und Ausdehnung der Hämosiderinbildung in den beiden positiven Fällen dürfte in dem sehr verschiedenen Maße von Zerstörung und Blutungen seine Erklärung finden.

Soeben wurde die Wucherung der Gallengänge erwähnt, wovon Abb. 10 ein Beispiel ist. Man findet sie immer auf dem Höhepunkte der Entwicklung, zum Teil in erheblichem Umfange. Sie wird, wie auch sonst bei Lebernekrosen, wohl als eine Aufbauerscheinung aufzufassen sein, worauf wir noch zurückkommen.

Das Auftreten aller geschilderten Veränderungen hauptsächlich in den äußeren Bezirken der Leberläppchen deutet auf eine von den zuführenden Gefäßen ausgehende Giftwirkung. Es handelt sich um dasselbe Gift, das in der Bauchhöhle, vom Schilfsäckchen aus verbreitet, die a. a. O. beschriebenen Befunde im Netz hervorruft. Gelangt es von hier durch die Wurzeln der Pfortader in die Leber, so wäre dies der nächste Weg, um entsprechend dem Gefäßverlaufe seine Wirkung zu entfalten, an der Peripherie der Läppchen beginnend und dort die stärksten Grade erreichend. Diese besondere Beteiligung der Läppchenränder finden wir auch bei anderen Giftwirkungen. Am bekanntesten ist sie von der Phosphorleber und verschiedenen Pilzvergiftungen. Dementsprechend muß auch die Deutung der Befunde sein.

Zunächst handelt es sich offenbar um eine Nekrose, die das von außen durch die Capillaren der Läppchen vordringende Gift an den Leberzellen hervorruft. Das erste Ergebnis ist die Schrumpfung, Verwerfung, Verklumpung der Leberzellenbalkchen, das Schwinden der Zellumrisse und die schwere Schädigung der Kerne bis zu ihrem gänzlichen Untergange. Sowohl in den geschilderten Formveränderungen, wie in dem färberischen Verhalten von Kernen und Protoplasma macht sich diese Nekrose deutlich bemerkbar. An dem unten geschilderten Falle 2, wo die Versuchsdauer nur 7 Tage war, ist es nur bis zu diesem Stadium gekommen, gleichzeitig mit sehr deutlichen Giftwirkungen im Netz (s. unten und Abb. 1).

Dem Untergange der Leberzellen folgen die Vorgänge des Wiedersatzes, wie sie sich in unseren Präparaten verfolgen lassen. Sie beginnen zwischen den Leberzellenbalken in den Capillarräumen, an deren Endothel und am Stützgewebe, entsprechend Abb. 7. In der Peripherie der Läppchen, wo die Zerstörung am stärksten ist, zeigt sich auch der Aufbau am lebhaftesten in Form der Wucherung der Gallengänge und dem Auftreten der Zellmassen. An manchen peripher gelegenen Stellen sieht man die Entwicklung von jungem Bindegewebe als Anfang einer Narbenbildung. Nach vorliegenden Beobachtungen kann es bekanntlich zur Wiederherstellung der Leberzellen in verschiedenem Grade und knolligen Formen in wechselndem Ausmaße bis zum „Umbau der

Leber im Sinne einer großknotigen Cirrhose“ kommen¹. Auf die Einzelheiten dieser Vorgänge brauchen wir hier nicht einzugehen, zumal bei unseren Versuchstieren die Entwicklung nicht mehr bis zu diesen späteren Stadien gelangt ist. Es konnte wohl auch nicht dazu kommen, weil die immer weiter zuströmenden Giftmengen an den Rändern der Läppchen wiederum zerstörend auf die entstandenen Zellwucherungen wirkten, so daß schließlich nur noch die massenhaften nekrotischen Reste übrig blieben. Eine Wiederherstellung oder Neubildung war bei dieser Fortdauer der Giftwirkung nicht möglich.

Für die Giftzufuhr in die Leber würde sowohl die Pfortader, wie die Leberarterie im Betracht kommen. Der Beginn und die hauptsächliche Ausbreitung der Befunde in der Peripherie der Läppchen würde beiden Möglichkeiten entsprechen. Von diesen Gefäßen zeigt die Pfortader die stärksten Veränderungen. Ihre Äste sind erheblich erweitert, blutüberfüllt, zum Teil thrombosiert. Von ihnen gehen vielfach Lymphocytenzüge in die Läppchen hinein, wo sie mit kleinen Zellansammlungen in Verbindung stehen (s. unten Fall 3, Abb. 11). An der Leberarterie sieht man stellenweise ein Ödem der Wand und eine leichte Durchsetzung mit Rundzellen, da wo in ihrer Umgebung sich auch in der *Glisssonschen Kapsel* eine Zellansammlung findet. Ihre Lichtung ist nicht erweitert, der Blutgehalt nicht ungewöhnlich. Der Weg durch die Pfortader würde der kürzere sein. Auch läßt sich die Möglichkeit einer Aufnahme des Giftes durch die Pfortaderwurzeln nicht bezweifeln. Eine Aufsaugung durch die Blutgefäße findet schon bei dem regelmäßigen Vorgange der Aufnahme von Nahrungsstoffen aus dem Verdauungskanale statt. Auch Gifte gelangen auf diesem Wege in das Blut. Aber auch unter ungewöhnlichen Verhältnissen sehen wir gelöste Stoffe in die Blutgefäße eindringen, z. B. bei der Aufnahme in den Mastdarm eingeführter Arzneimittel durch die Hämorrhoidalvenen, oder bei der Beteiligung der Blutgefäße an der Aufsaugung subcutan oder intramuskulär eingespritzter Lösungen. Es ist kein Grund, anzunehmen, daß die innerhalb der Bauchhöhle liegenden Verzweigungen der Pfortader diese Aufnahmefähigkeit nicht haben sollten. Allerdings soll eine solche nur für Krystalloide bestehen². Der Vorgang muß aber dadurch erleichtert werden, daß sicherlich durch das Gift eine Wirkung auf die Oberfläche stattfindet, die eine Schädigung der Zellen und eine Lockerung ihres Zusammenhangs zur Folge haben wird.

Der Weg durch die Leberarterie wäre ein erheblicher Umweg. Das Gift müßte nach dem Eindringen durch die Oberfläche des Bauchfells,

¹ Ghon bei Aschoff: Pathologische Anatomie. 7. Aufl., Bd. 2, S. 866. 1928,

² Mond, Handbuch der Physiologie, Bd. 4, S. 159 ff., 1929. Ob die vorliegenden Versuche die Frage erschöpfen, ist hier nicht zu erörtern. Bekannt ist, daß Eiweiß und ihm nahestehende Körper durch sehr einfache Maßnahmen diffusionsfähig gemacht werden können. Auch die Aufnahme von Kolloiden in die Lymphwege ist bis jetzt nicht geklärt.

auf dem Lymphwege in das Blut und von da in die Leber gelangen. Daß es gerade hier eine besondere Wirkung entfaltet, würde, trotz der auf diesem Wege erlittenen Verdünnung mit anderen Erfahrungen übereinstimmen, die eine Speicherung in der Leber beweisen. Dabei könnten die Veränderungen der Pfortaderäste sekundär sein, da sie wohl geringeren Widerstand leisten werden als die Arterienwände. Die unten zu erörternden Veränderungen an der Milz deuten auf ein im allgemeinen Kreislauf vorhandenes Gift. Dasselbe braucht aber nicht unmittelbar aus dem Schilfsäckchen zu stammen. Es könnte sich um giftige Stoffe handeln, die beim Zerfall des Lebergewebes entstanden und erst von hier in die allgemeine Blutbahn gelangt sind.

Theoretisch sind also beide Wege möglich. Es ist kein Grund, den einen oder anderen ganz auszuschließen¹. Die Einfuhr durch die Pfortader würde auf dem kürzeren Wege und in stärkerer Konzentration erfolgen und daher schneller wirken. Vielleicht war auch die Verschiedenheit der Befunde in unseren Fällen, die wir unten schildern werden, zum Teil davon abhängig, ob das Schilfsäckchen eine für die Aufsaugung durch die Pfortaderwurzeln besonders günstige Lage hatte oder nicht.

Ich gebe nun einige Beispiele aus meinen Versuchsberichten, um die Verschiedenheiten im Auftreten dieser Giftwirkung, ihre Entwicklungsbedingungen und Begleiterscheinungen zu erläutern.

1. Es war eine 4 Wochen alte Kultur von Typus *humanus* benutzt worden. Das Tier war bis zu seiner Tötung nach etwa 6 Monaten ganz munter. Es hatte, wie während der Zeit wiederholt festgestellt wurde, lebhafte, zeitweise sogar sehr starke *Tuberkulinreaktion*, die ganz allgemein bei den Tieren etwa vom 12. Tage an nachweisbar war. Als einziger regelwidriger Befund war das Netz mit der Operationsnarbe an den Bauchdecken verwachsen. Vier Zentimeter von der Narbe entfernt, in der Richtung nach dem Pylorus, saß das Schilfsäckchen, sehr lose mit der Umgebung verloitet. Es fühlte sich auffallend verdickt und derbelastisch an. Mit dem Netz umwickelt, wurde es in Celloidin eingebettet². In den mikroskopischen Schnitten zeigte es sich von einer ziemlich dicken Kapsel umgeben, in der es exzentrisch lag, und zwar nach der nicht verloeten Seite verschoben, so daß die dickste Polsterung nach der Netzseite gerichtet war. An Hämatoxylinpräparaten gab diese Kapsel eine dichte Blaufärbung. Die stärkste Polsterung betrug etwa das 25fache der Wanddicke des Schilfsäckchens. In dieser Kapsel fanden sich alle typischen Zellen des Granulationsgewebes. Reichliche kleinzellige Infiltration, Leukocyten zerstreut und in Haufen, zum Teil mit degenerierten und zerfallenen Kernen, zahlreiche epitheloide Zellen, Riesenzellen spärlich, hauptsächlich dicht am Schilfsäckchen, aber auch in den äußeren Lagen. Stellenweise waren die Zellenhaufen nekrotisch und in schlecht färbbare schollige Massen verwandelt.

Im Netz war an vielen Stellen bis in die letzten Windungen des Knäuels tuberkuloide Durchsetzung mit Lymphzellen, epitheloiden und Riesenzellen in regelloser Anordnung. Die letzteren lagen vielfach in Gruppen in dem infiltrierten Bindegewebe zwischen den Fettläppchen, aber auch ganz vereinzelt in einer Geweblücke, wie in den Fällen, die ich in diesem Archiv Band 270, S. 231 und 232 in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt habe. Viele von *Langhansschem Typus*.

¹ Zur Klärung der Frage sind weitere Versuche eingeleitet.

² Näheres über die Technik siehe Z. Tbk. I. c.

In diesem, wie in allen anderen Fällen nirgendwo Nekrose, bei negativer Durchsuchung auf Tuberkelbacillen.

Trotz dieser deutlichen tuberkulotoxischen Fernwirkung im Fettgewebe des Netzes war in der Leber keine Veränderung zu finden. Ob dies an der Virulenz des benutzten Stammes, oder an dem Sitze des Giftherdes in der Bauchhöhle, oder vielleicht an noch anderen Gründen lag, muß dahingestellt bleiben.

Ich bemerke für diesen wie die folgenden Fälle, daß zahlreiche Schnittfärbungen auf Tuberkelbacillen negativ waren.

Anders war der Erfolg in einem Falle, wo Typus bovinus benutzt worden war, der bekanntlich für das Kaninchen im allgemeinen eine größere Virulenz hat als der Typus humanus.

2. Das Tier ging schon nach 7 Tagen an einer Lungenentzündung ein. Die Operationswunde war per primam verheilt, das Netz an der Narbe und mit dem Leberrande leicht verklebt, das Schilfsäckchen diesem parallel und etwa 2 cm von ihm entfernt, der unteren Leberfläche ankliebend. Es war ganz zusammengefallen und vollkommen durchsichtig, so daß das etwa stecknadelkopfgroße Klümpchen Tuberkelbacillenkultur deutlich in ihm zu erkennen war. Eine nennenswerte Reaktion in seiner Umgebung hatte also bis dahin nicht stattgefunden. Die Leber zeigte eine auffallend fleckige, gelbliche, unregelmäßige Zeichnung zwischen den normalen rotbraunen Stellen. Die mikroskopische Untersuchung ergab das oben bei Abb. 1, beschriebene Bild, auf das hier verwiesen sei. Blutaustritte fanden sich nicht. Verschiedene Gallengänge waren stark erweitert, ihre Wandungen verdickt und mit Lymphzellen durchsetzt, ebenso wie die Umgebung.

Das am Leberrande haftende Netz wurde im Zusammenhang mit diesem geschnitten. Eine unmittelbare Verbindung zwischen Netz und Schilfsäckchen bestand nicht. Trotzdem und trotz der Kürze der Zeit fand sich im Netz reichliche Infiltration mit epitheloiden und Riesenzellen wie in dem vorigen Falle. Eine Fremdkörperwirkung war wegen der Entfernung des Schilfsäckchens vom Netz und dem Mangel einer Verbindung ausgeschlossen¹. Mikroskopisch erwies sich das Schilfsäckchen ganz lose an der Leber sitzend ohne jeden Überzug oder Beschlag. Das angrenzende Leberstück zeigte dieselbe Veränderung wie auch an anderen Stellen.

Das Gift war hier zum Teil wohl unmittelbar vom Schilfsäckchen in die Leber gedrungen ohne den Umweg durch die Gefäße. Trotzdem handelte es sich nicht nur um Oberflächenwirkung, da an einem aus der Tiefe entnommenen Stücke sich dieselbe Veränderung fand.

Hier sind also mit einem hochvirulenten Stämme bei unmittelbarer Nähe des Giftherdes schon am 7. Tage starke Wirkungen erzielt. Die Lungenentzündung kann für dieselben nicht verantwortlich gemacht werden.

3. Schilfsäckchen mit Typus humanus in die linke Bauchseite geschoben. Nach etwa 8 Monaten wurde das Tier tot im Käfig gefunden. Das Schilfsäckchen fand sich in Form eines ganz zusammengebackenen harten Knötchens von etwa 0,5 cm Durchmesser zwischen den Därmen. Es stand mit seiner Umgebung in so loser Verbindung, daß es bei der Sektion frei in die Bauchhöhle geriet und erst nachträglich wiedergefunden wurde. Die Leber zeigte große gelbe Flecke wie übergossen von einer verfärbenden Flüssigkeit. Sonst war in der ganzen Bauchhöhle nichts Auffälliges zu bemerken.

¹ Vgl. darüber Z. Tbk. I. c., insbesondere die Vergleichsversuche mit leerem Schilfsäckchen.

Mikroskopisch ist in der Leber derselbe Befund wie in Abb. 1. Außerdem findet sich an zahlreichen Stellen das Zusammenschmelzen der Bälkchen, wie in Abb. 3 dargestellt. In den Leberzellen sind zahlreiche Pyknosen und andere Entartungsformen. Zwischen den Balken sieht man überall den Beginn der Zellbildung wie in Abb. 7. Es ist aber nirgendwo zu einer Überwucherung des Lebergewebes durch Zellmassen gekommen bis auf die unten erörterten kleinen Herde.

Man sieht an vielen Stellen zahlreiche feine Pigmentkörnchen innerhalb der Leberzellen, die mit Ferrocyanikum und Salzsäure die Hämosiderinreaktion geben. Es entstehen hierdurch Bilder, wie sie der oben gegebenen Schilderung zugrunde liegen. Einige größere Klümpchen erreichen etwa die Größe eines Leberzellenkernes. Größere Haufen sind aber nicht vorhanden, auch keine solchen, die die Hämosiderinreaktion nicht annehmen. Bei den feineren Körnchen lässt sich nicht immer sagen, ob sie dunkelbraun oder blau sind. In manchen Zellen sind die Kerne fast bedeckt von den kleinen Körnchen. Blutungen sieht man nirgends. In den durch die Schrumpfung der Leberzellenbalken stark erweiterten Capillaren war offenbar eine erhebliche Störung des Blutumlaufes, da man in ihnen nur noch ganz verblaßte, schattenhafte Überreste der Blutkörperchen findet.

Von den Pfortaderästen gehen an verschiedenen Läppchen dichte und breite Züge von Lymphzellen bis weit in die äußeren Lagen der Leberläppchen. Hier stehen sie vielfach mit kleinen Herden vom Dm von etwa 5—6 Leberbälkchen in Verbindung, die starke Kernentartung zeigen bis zum Zerfall in zahlreiche Trümmer (Abb. 11).

An vielen Gallengängen findet man reichliche lymphocytäre Durchsetzung der Wand, sowie stellenweise erhebliche Zellansammlung in der Glissonschen Kapsel.

Hier ist also ein vorgesetztes Stadium, aber trotz langer Versuchsdauer keineswegs der Höhepunkt erreicht.

Das Netz wurde nicht untersucht.

In der Milz ist massenhafter Untergang von Pulpazellen festzustellen, so daß auf größere Strecken die leeren Maschen des Reticulums mit zahlreichen Kerntrümmern sichtbar sind (Abb. 12). Überall finden sich auffallend große Massen von Pigment, teils in Zellen, teils frei in feinen und größeren Körnern, letztere an zahlreichen Stellen zu größeren Ansammlungen zusammengeballt.

Von den Lymphknötchen der Milz sind nur wenige in ihrer normalen Form erhalten, viele nur in spärlichen Überresten und auf manchen Strecken sind sie ganz untergegangen. Die meisten sind nur noch dünne und lückenhafte Zellhaufen mit zahlreichen Pyknosen und anderen Formen des Zellenuntergangs. Abb. 13 zeigt ein solches, etwas länglich gestaltetes Malpighisches Körperchen mit

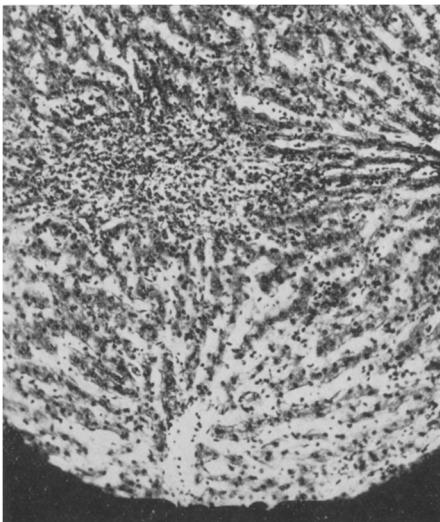


Abb. 11. Herd in einem Leberläppchen.
Am Präparat ist ein Zusammenhang mit einem
Pfortaderaste erkennbar. 150fach.

fast gänzlichem Zellschwund in der Mitte, während die äußeren Teile noch leidlich erhalten sind¹.

In fast allen Schnitten ist ebenfalls in den Knötchen massenhaft Pigment, in unserer Abbildung auch in größeren Ansammlungen, aber meist nur in feinen Körnchen.

In der *Niere* sind keine krankhaften Veränderungen nachzuweisen.

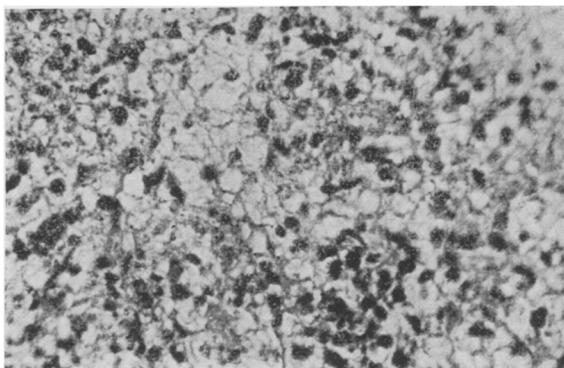


Abb. 12. Kahle Stellen der Milzpulpa mit hervortretendem Reticulum.
Große Pigmenthaufen. 400fach.

4. Schilfsäckchen mit Typus bovinus in dem oberen Teil der Bauchhöhle. Nach 4 Monaten tot im Käfig, nachdem schon eine Woche lang getrauert und schlecht gefressen. Demgemäß fiel bei der Sektion eine starke Abmagerung auf, im Gegen-

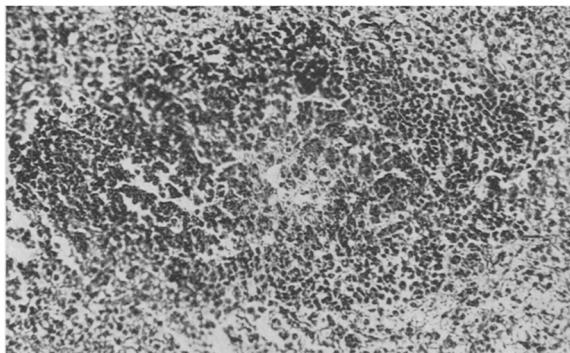


Abb. 13. In Schwund begriffenes Malpighisches Körperchen der Milz. 150fach.

satz zu dem guten oder sogar sehr guten Ernährungszustande der anderen Tiere. Nirgendwo Tuberkulose, aber eine Pneumonie LÜ. An verschiedenen Stellen der Leberoberfläche waren große gelbe Flecke sichtbar, die im Zusammenhang

¹ Schridde spricht von einem fast vollständigen Schwinden der lymphocytären Zellen als pathologischem Milzbefund bei gewissen Infektionskrankheiten. Vielleicht handelt es sich dabei um etwas Ähnliches. [Aschoff: Path. Anat. 2, 152 (1928)].

eine baumförmig verästelte Zeichnung gaben. Diese Stellen waren verhärtet und ließen sich dem Gefühl nach etwas in die Tiefe verfolgen. Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte gaben, aus verschiedenen Gegenden der Leber entnommen, schon für das bloße Auge die in Abb. 4 wiedergegebene Zeichnung, wo die dunklen Stellen denjenigen entsprechen, die die Hämatoxylinfärbung am stärksten annahmen. An manchen Schnitten hat man makroskopisch den Eindruck einer baumförmigen Bildung, die an die seitlichen Ausläufer des Uterus einer Tänie erinnert. Die dunklen Bezirke sind mikroskopisch diejenigen, wo die Leberstruktur vollkommen zugrunde gegangen und, wie oben geschildert, von Zellen überwuchert und von Blutungen durchsetzt ist. Es handelt sich vorwiegend um die äußeren Teile der Leberläppchen, wo die Zerstörung ihren Anfang nimmt. Einen Überblick gibt die Abb. 14. Man sieht die Zentralvene und in ihrer näheren Umgebung die Struktur des Läppchens noch leidlich erhalten. Nur stellenweise, im Bilde besonders links von der Vene, ist eine größere Zellansammlung bemerkbar. Im Gegensatze dazu zeigen die äußeren Teile des Läppchens die dichten, dunklen, zum Teil nekrotischen Zellmassen, die mit der ebenso veränderten Peripherie der Nachbarläppchen verschmelzen. In den helleren Abschnitten sind zwar die Züge der Leberzellen noch ange deutet, die Umrisse der einzelnen aber mikroskopisch nicht mehr erkennbar. Es sind also die Anfangsstadien, wie sie in unserem Falle 2 schon nach 7 Tagen vorhanden waren. Dazwischen findet man die oben beschriebenen nekrotischen zellarmen Stellen, die keine Färbung mehr annehmen, entstanden aus verklumpten Leberzellenbalken.

Alle Färbungen nach *Ziehl*, *Gram* und mit Methylgrün-Pyronin waren ergebnislos. Die Pfortaderäste waren auf das 10—12fache erweitert, blutstrotzend, zum Teil thrombosiert. In ihrer Umgebung reichliche zerfallende Blutmassen in den Zellwucherungen. An einer Stelle ist eine große Blutlache, in deren Mitte ein Gallengang erscheint. Im übrigen sind die Gallengänge erheblich gewuchert, entsprechend Abb. 10.

In dieser Leber wurde die große Menge von Pigment, insbesondere von Hämosiderin gefunden, bezüglich deren Schilderung ich auf Seite 99 ff. verweise. Ihre Ursache ist offenbar der ausgiebige Zerfall der toxischen Blutungen.

Das Schilfsäckchen lag vor dem Magen, durch weiches Gewebe mit diesem und dem vorderen Leberrande verbunden. Es war, um einen schiffähigen Block zu erzielen, mit dem umgebenden Gewebe eingehüllt in Zelloidin gebracht worden. In seinem Innern waren Tuberkelbacillen in dichten Mengen zu finden, außerhalb keine. Jenes umgebende Gewebe zeigte, soweit es ausgeschnitten war, bis in das äußerste Ende zerstreute tuberkuloide Herde mit zahlreichen epitheloiden und Riesenzellen in allen Formen. Nekrose oder Verkäsung fand sich nirgends.

Weiteres Untersuchungsmaterial war von diesem Tiere leider nicht mehr vorhanden.

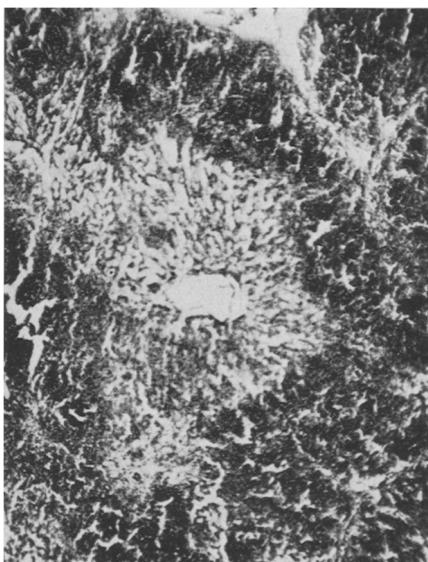


Abb. 14. Zellenwucherung in der Läppchenperipherie. 40fach.

Einen Parallelfall zu dem letzten bietet der folgende, bei dem dieselbe Kultur an demselben Tage benutzt wurde.

5. Das Schilfsäckchen war unter die Leber geschoben worden. Das Tier ging nach 3 Monaten ein an einem anaphylaktischen Shock infolge einer Einspritzung von Prodigiosusferment, die gemacht worden war, um eine besondere Reaktion am Auge zu erzielen.

Die Sektion ergab in keinem Organe Tuberkulose. Das Schilfsäckchen lag zusammengeschrumpft, in eine weiche rötliche Masse gebettet, in der oberen Hälfte der Bauchhöhle nahe unter der Bauchwand, durch einige Stränge mit dieser und in breiter Fläche mit der Leber verbunden. Der Inhalt des Schilfsäckchens wurde untersucht. Er bestand aus einem grauweißen Brei mit einigen härteren gelblichen Bröckeln. Mit Bouillon verrührt wurde etwas davon einem Meerschweinchen in den Oberschenkel gespritzt. Im Klatschpräparat überall Bacillen mit guter Ziehlfärbung und typischem Aussehen in glatten und granulierten Formen. Das Meerschweinchen ging nach 3 Wochen an Durchfall ein mit einer von außen in der Beckenhöhle fühlbaren Geschwulst, die sich bei der Sektion als ein verkäster Lymphknoten erwies. Im Netz waren zahlreiche kleine Knötchen. Ebenso Tuberkulose der Milz, die ganz durchsetzt war von miliaren Knötchen.

Die Untersuchung der Leber des Kaninchens zeigt den Anfang der Giftwirkung in Form der Verklumpung der Leberzellen. Zwischen ihnen sieht man die beginnende Zellbildung. Zahlreiche Pyknosen. Fast überall in den Läppchen finden sich dünn zerstreut Lymphocyten und Leukocyten, in den äußeren Teilen etwas dichter. Vereinzelt sieht man auch kleine in Entwicklung begriffene Lymphzellenherde. An der äußersten Umgebung der Leberläppchen sind stellenweise Züge von epitheloiden und jungen Bindegewebszellen.

Das Gewebe zwischen Leber und Schilfsäckchen ist lockeres Bindegewebe mit zahlreichen, meist stark gefüllten Gefäßen, deren Umgebung zum Teil von Lymphocyten durchsetzt ist. Stellenweise sieht man Blutungen und in deren Nähe stärkere Lymphzellenansammlungen mit spärlichen Leukocyten. Verschiedentlich sind diesen Herden epithelioide Zellen eingestreut, teilweise in größerer Menge. Dazwischen findet man Riesenzellen vereinzelt und in Gruppen, diese meist in gefäßreicher Umgebung. Nirgendwo Nekrosen. Zahlreiche Ziehfärbungen der Schnitte hatten kein Ergebnis, im Gegensatz zu dem oben erwähnten Verhalten des Schilfsäckcheninhalts.

Es muß dahingestellt bleiben, ob nicht bei längerer Dauer auch in diesem Falle das Höhenstadium eingetreten wäre. Ein Übergang zur Zellwucherung war jedenfalls schon vorhanden. Der folgende Fall beweist aber, daß die Zeit dazu vollkommen gereicht hätte. Da die Kultur nicht in Verdacht kommt (es war dieselbe wie in dem schweren Falle 4), müssen wohl noch andere Ursachen für die geringere Wirkung in Frage kommen.

6. Das Schilfsäckchen, wiederum mit Typus bovinus beschickt, wurde unter die Leber gebracht. Es wurde gewöhnlich ein etwa stecknadelkopfgroßes Bröckelchen der Kultur mit einer Platinneadel eingeführt. In diesem Falle ist vermerkt, daß die Menge etwas reichlich war. Vielleicht ist die schwere Zerstörung bei verhältnismäßig kurzer Zeit darauf zurückzuführen. Das Tier ging nach 2½ Monaten ein, nachdem es bis zum Abend vorher noch ganz munter war.

Die Sektion war in bezug auf Tuberkulose wiederum ganz negativ. Das Netz war mit der Operationsnarbe verwachsen und ging von hier, strangförmig verdickt, zu seiner Ansatzstelle an der Curvatura major. In diesem Strange befand sich nahe am Pylorus das Schilfsäckchen. Ein zweiter, 13 cm langer Strang, der aufgerollte

untere freie Rand des Netzes, zog von der Narbe nach unten rechts und endete frei in der Bauchhöhle.

Über den Leberbefund kann ich mich kurz fassen. Er war in allen wesentlichen Punkten, soweit die Zerstörung in Frage kam, derselbe wie im Falle 4. Die Abbildungen 5 und 10 stammen von diesem Tiere. Auffallend war nur im Gegensatze zu jenem Falle das gänzliche Fehlen von Pigment, insbesondere von Hämösiderin, wie oben bereits bemerkt.

Das Netz war bis in das äußerste Ende des 13 cm langen Stranges stark von Zellen durchsetzt, und zwar hauptsächlich epitheloiden, zwischen denen nur wenige Lymphocytenherde. Riesenzellen fanden sich spärlich, sowohl in unmittelbarer Umgebung des Schilfsäckchens, wie auch im übrigen Gewebe, hier aber bis in die äußersten Enden. Auch ganz dünne fettlose Stellen des Netzes sind stark infiltriert. Man kann das Eindringen der Zellen in die Fettläppchen verfolgen bis zur vollständigen Durchsetzung derselben, wie ich es an anderer Stelle¹ geschildert habe. Zwischen den Zellen sind vielfach Blutaustritte und stark erweiterte Gefäße.

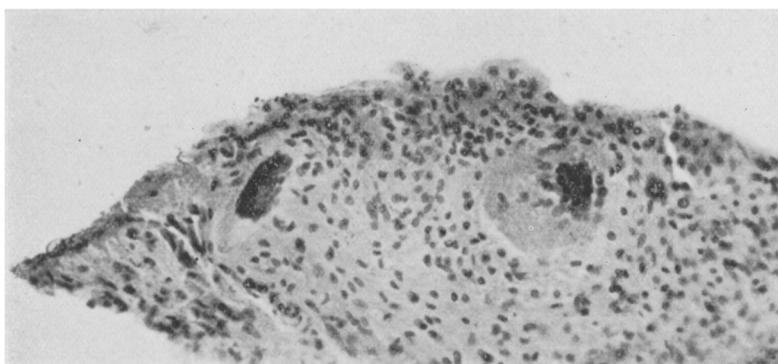


Abb. 15. Zwei Riesenzellen in einem Netzzipfel zwischen Lymphocyten und epitheloiden Zellen. 250fach.

Die Einzelheiten der Befunde im Netz, die eine ausgedehnte Giftwirkung verraten, sind bereits früher² besprochen. Hier gebe ich statt weiterer Beschreibung nur zur Erläuterung die Abb. 15. Der Schnitt trifft einen kleinen Zipfel einer Netzfalte, in der zwei Riesenzellen liegen, eine größere, deren Kerne, etwas exzentrisch, zu einem Haufen geballt sind und eine kleinere, mehr dem Langhansschen Typus entsprechend. Sie sind umgeben von regellos zerstreuten Lymphzellen und epitheloiden Zellen. Nirgendwo ein typischer Tuberkel oder Nekrosen.

Die Milz ist in Länge wie Dicke um etwa das Doppelte vergrößert. Die venösen Sinus sind stark erweitert und mit Blut überfüllt. Die Pulpa zellen in großer Ausdehnung im Untergang begriffen. Man sieht zahlreiche Pyknosen und Kernzerfall. Stellenweise sind die Zellen sehr dünn gesät. An den Malpighischen Körperchen sind keine deutliche Veränderungen. Überall ist reichlich Pigment verstreut in feinen und größeren Körnchen. Größere Ansammlungen sind spärlich vorhanden.

Die Niere zeigt den regelrechten Befund.

7. Es war eine Kultur von Typus bovinus benutzt, die wegen ihres Alters (4 Monate) von etwas zweifelhafter Virulenz war. Zur Verstärkung der Wirkung

¹ Guillery, H.: Virchows Arch. 270.

² Z. Tbk. I. c.

wurde gleichzeitig frische Kultur von Typus humanus in das Schilfsäckchen gebracht. Das Tier wurde nach $3\frac{1}{2}$ Monaten in gutem Zustande getötet.

Obwohl nach mehrfacher Feststellung die Tuberkulineempfindlichkeit recht lebhaft war, war nur eine mäßige Wirkung in der Bauchhöhle erzielt, vielleicht wegen der Lage des Schilfsäckchens. Dasselbe war mit dem Netz nahe an der Operationsnarbe verklebt.

Mikroskopisch ließen sich an der Leber mit Sicherheit keine Veränderungen feststellen, nur fiel auf, daß an vielen Stellen die Pfortaderäste von starken Ansammlungen von Lymphzellen und epithelioiden Zellen umgeben waren.

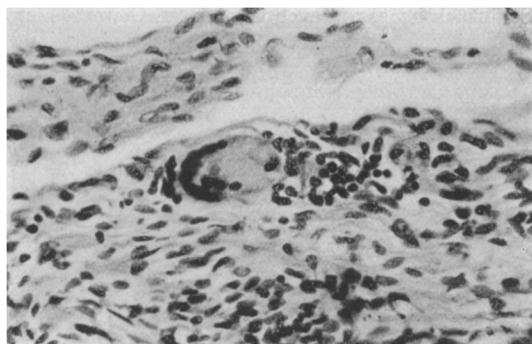


Abb. 16. Ähnliche tuberkuloide Infiltration im Netz wie Abb. 15. 250fach.

Aber auch in der Umgebung des Schilfsäckchens waren nur mäßige Zellansammlungen zu finden. Riesenzellen vereinzelt, diese auch an entlegenen Stellen inmitten von epithelioiden und Lymphzellen. Abb. 16 zeigt ebenso wie die vorige das typische Bild dieser Fernwirkung im Netz.

Zur besseren Übersicht habe ich die Ergebnisse dieser sieben Versuche in einer Tabelle zusammengestellt. Auf dieser sind die positiven Befunde in drei Abstufungen eingeteilt. Unter der ersten Stufe ist der nekrotische Zustand der Leberbälkchen verstanden, dem noch keine weiteren Reaktionserscheinungen gefolgt sind. Er entspricht unserem Fall 2, der nach 7 Tagen dieses Bild darbot (s. Abb. 1). Als zweite Stufe bezeichne ich den in Abb. 7 wiedergegebenen Befund der beginnenden Zellbildung zwischen den Leberbälkchen. Die dritte Stufe ist erreicht bei der gänzlichen Überwucherung der nekrotischen Bezirke durch die entstandenen

Fall	Typus	Dauer	Grad	Netzbefunde	Bemerkungen
1	hum.	6 Monate	0	+	
2	bovin.	7 Tage	1	+	
3	hum.	8 Monate	2	?	
4	bovin.	4 "	3	+	
5	bovin.	3 "	1—2	+	Milzbefund
6	bovin.	2 $\frac{1}{2}$ "	3	+	Milzbefund
7	bovin. und hum.	3 $\frac{1}{2}$ "	0	+	

und zum großen Teil wieder nekrotisch gewordenen Zellmassen (Abb. 14). Unsere Tabelle lehrt, daß dieses Stadium sich nur bei Anwendung des Typus bovinus entwickelt hat. Dem entspricht die bekannte höhere Virulenz dieser Abart für das Kaninchen, eine Regel, die aber nicht ohne Ausnahme ist, wie unser Fall 5 und manche andere Erfahrungen zeigen.

Über den endgültigen Ausgang dieser Veränderungen konnte ich keine Beobachtungen machen, weil die Tiere daran zugrunde gingen. Um eine Heilung herbeizuführen, müßte die Giftzufuhr unterbrochen, d. h. das Schilfsäckchen aus dem Körper entfernt werden. So lange das nicht der Fall ist, würden die Vorgänge des Aufbaues immer wieder gestört, es müßte denn ein Verschluß aller zuführenden Gefäße eintreten, womit aber nicht nur jede Tätigkeit des Organes, sondern auch schließlich seine Ernährung unterbunden wäre. Nach Beseitigung des Giftherdes würde, nach dem Verlaufe ähnlicher Vorgänge zu schließen, ein Ausgang in Lebercirrhose zu erwarten sein.

Die Zahl unserer Fälle ist natürlich zu gering, um daraus weitgehende Schlüsse zu ziehen. Auch weitere, die ich anführen könnte, würden keine neuen Gesichtspunkte bringen. Es sollte nur an einigen Beispielen die Fernwirkung des Tuberkulosegiftes an der Leber erläutert werden. Dabei hat sich herausgestellt, daß es sich auch hier um einen deutlich von den zuführenden Gefäßen ausgehenden Vorgang handelt, bei dem Spaltpilze nicht erforderlich sind. Insofern entspricht derselbe meinen früheren Feststellungen am Auge (sympathisierende Entzündung, Phlyktänen), an der Haut, der Muskulatur und am Fettgewebe. Zu einer Nekrose kam es an diesen Stellen nicht, sondern nur zu einer Perivasculitis, im weiteren Fortgange zu Granulationen von mehr oder weniger erheblichem Umfange, in denen sich auch kleine nekrotische Herde fanden. Die überall von dem Gifte umspülten Leberbalken sind dessen Angriffe durch die Eigenartigkeit des Leberkreislaufes in besonderem Maße ausgesetzt. Daraus läßt sich die Heftigkeit der Wirkung erklären, die zu dem beschriebenen Krankheitsbilde in seinen verschiedenen Erscheinungsformen führt.

Man kann diese Erörterungen nicht wohl abschließen, ohne die Frage wenigstens zu berühren, weshalb man sonst bei Tuberkulose, besonders in der Bauchhöhle, nicht auch solche Veränderungen findet. Solange wir über die Chemie der sich hier bildenden Gifte und der im Gewebe sich abspielenden Vorgänge noch so wenig wissen, wird man darüber nur Vermutungen haben können. Schon in der früheren Arbeit¹ habe ich darauf hingewiesen, daß eine genaue Nachahmung der natürlichen Verhältnisse durch die Schilfsäckchenmethode kaum zu erreichen ist. Bei einer Ansiedlung von Bacillen im Körper entwickeln sich deren Gifte allmählich. Der Organismus hat Zeit, seine Abwehrvorrichtungen darauf einzustellen. Eine gewisse Immunität oder Gewöhnung sehen wir ja

¹ Guillery, H.: Z. Thk. I. c. S. 3.

auch bei anderen Giften. Hier gelangen aber plötzlich große Giftmengen durch die Schilfsäckchenwand in den Säftestrom. Wenn nun die Möglichkeit des Eindringens in ein bestimmtes Organ eine günstige ist, wie es besonders durch die Pfortaderäste der Fall zu sein scheint, so ist es erklärlich, zumal wenn noch eine Speicherung stattfindet, daß die Wirkungen dementsprechend heftige sind. Dazu kommt, daß auf diesem Wege bis zur Ankunft in der Leber nirgendwo eine erhebliche Verankerung und damit Abschwächung des Giftes stattgefunden hat. Die Nekrosen und sonstigen Veränderungen, die der Bacillus bei freier Entwicklung im Gewebe erzeugt, können nur zustande kommen unter gewissen chemischen Bindungen seiner Gifte, die deren Wirkung auf den übrigen Körper mehr oder weniger abschwächen. Auch in dieser Hinsicht bietet unsere Methodik andere Verhältnisse, und so ist es erklärlich, daß hier Befunde zustandegekommen sind, die man bisher bei Tuberkulose nicht kannte. Daß man ähnlichen Befunden wie den in Abb. 1 und 7 geschilderten auch in der Umgebung tuberkulöser Leberherde begegnet, möchte ich nicht als Fernwirkung im Sinne dieser Arbeit bezeichnen.

Bei der Unübersichtlichkeit der Vorgänge können diese Erwägungen auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen, geben aber vielleicht die Anregung zu weiteren Untersuchungen. Da bei Überleben der Tiere und ungehemmter Entwicklung der Vorgänge eine Lebercirrhose zu erwarten wäre, so sei darauf hingewiesen, daß auch die Tuberkulose, zu den Krankheiten gezählt wird, die ursächlich für diese in Betracht kommen.
