

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Köln
[Direktor; Professor Dr. *Reiner Müller*].)

Hämatogene Erkrankung der Kaninchenleber durch Tuberkelbacillengift von R. J. Anderson.

Von

H. Guillery

Augenarzt in Köln-Lindenthal.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Mai 1932.)

In einigen Arbeiten, die in dieser Zeitschrift¹, veröffentlicht sind, habe ich bei Kaninchen Lebererkrankungen beschrieben, die durch Fernwirkungen von Tuberkelbacillen erzielt waren. Die Ausgangsstelle dieser Wirkungen waren die zuführenden Gefäße, also der Rand des Leberläppchens, ihr Grad ein sehr verschiedener. Bei gleicher Versuchsanordnung fand sich bei dem einen Tiere nur eine periportale Zellenansammlung von ausgesprochen tuberkuloidem Charakter, bei anderen eine schwere, von den Läppchenrändern sich ausbreitende Nekrose, die nach ihrem Aussehen keine Beziehungen zur Tuberkulose erkennen ließ. Die verschiedene Giftigkeit der verwendeten Stämme, die wenigstens teilweise zur Erklärung herangezogen werden mußte, zeigte sich ebenso bei der Verwendung des Typus humanus, wie bei Bovinustämmen. Auf diese Arbeiten braucht hier nicht weiter eingegangen zu werden.

Ich hatte nun in letzter Zeit Gelegenheit, noch durch Anwendung einer anderen Methode ähnliche Wirkungen an der Leber hervorzurufen, und zwar in der milderen Form, aber mit bemerkenswerten Einzelheiten, die bei den früheren Versuchen nicht hervortraten. Sie schließen sich an andere Arbeiten an, die eine toxische Bildung von Riesenzellen durch Fernwirkung eines Tuberkuloseherdes erkennen ließen². Der Tuberkelbacillenherd war damals durch die Versenkung eines mit Tuberkelbacillen beschickten Schilfsäckchens in den Körper hergestellt worden. Bei den Leberveränderungen hatte die Versenkung in die Bauchhöhle stattgefunden, bei den anderen Befunden waren verschiedene Körperstellen dazu gewählt worden.

¹ Virchows Arch. 277; 281.

² Virchows Arch. 270; 273.

Was mich wieder veranlaßte, mich mit solchen Untersuchungen zu beschäftigen, war die Kritik, die meine in gleicher Weise am Auge erzielten Befunde in augenärztlichen Zeitschriften gefunden haben. Die Nachprüfer bewiesen bei Einführung der Schilfsäckchen ins Auge einen solchen Mangel an technischem Geschick, daß sie damit nur oder wenigstens in einem auffallend hohen Prozentsatz Tuberkulose erzielten, indem die Tuberkelbacillen durch die beschädigten Schilfsäckchen austraten und die Umgebung infizierten. Die Jahrzehnte alte dem entgegenstehende bakteriologische Erfahrung hielt diese Nachuntersucher nicht ab, daraufhin mein Verfahren für unsicher zu erklären und die damit gewonnenen Ergebnisse abzulehnen. Die Gifte allein zu verwenden, ohne gleichzeitige Anwesenheit der Bakterien, war bisher nicht möglich. Man hätte also warten müssen, bis andere Forscher, die der Methode gewachsen waren, sich der Sache annahmen. Eine erfreuliche Änderung trat hierin ein durch die vorwiegend in amerikanischen Zeitschriften veröffentlichten Arbeiten von *R. J. Anderson*, dem es gelang, die Chemie der Tuberkelbacillen mit neuen Methoden zu fördern. Diese Untersuchungen hatte ich schon am Schlusse meiner letzten Arbeit über tuberkulotoxische Leberveränderungen erwähnt. Ich war aber damals noch nicht in der Lage, selbst Versuche mit diesen Giften anstellen zu können, was mir seitdem durch das dankenswerte Entgegenkommen von Herrn Professor *Anderson* möglich geworden ist. Eine inzwischen erfolgte Verwendung dieser Gifte am Auge, über die ich am 17. April dieses Jahres in der Versammlung rheinisch-westfälischer Augenärzte in Köln eine kurze Mitteilung gemacht habe, ergab nun eine völlige Übereinstimmung ihrer Wirkung mit denen, die ich nach den Ergebnissen der Schilfsäckchenversuche als Giftwirkungen der Tuberkelbacillen angesehen hatte. Diese Versuche am Auge sollen anderweitig bekanntgegeben werden.

Ich habe nun mit demselben Gifte auch Einspritzungen in die Blutbahn gemacht, und bei diesen Versuchen zeigten sich die eingangs erwähnten Veränderungen an der Leber. Bevor wir auf deren Schilderung näher eingehen, seien einige Bemerkungen über diese, bei uns noch wenig bekannten Gifte und ihre biologische Wirkung vorausgeschickt.

Man hatte schon längst angenommen, daß den Lipoiden der Tuberkelbacillen eine besondere Rolle bei deren Giftwirkung zufällt, war aber doch immer geneigt, den gefundenen oder angenommenen Eiweißstoffen die wesentliche Wirkung zuzuschreiben. Alle diese Stoffe wurden aber bisher nur in so kleinen Mengen gewonnen, daß sowohl ihre chemische Erfassung, wie die Untersuchung ihrer biologischen Wirkung unbefriedigend blieb. Erst durch Anwendung sehr großer Mittel und kiloweiser Verarbeitung der Bacillen gelang es *Anderson*, die Gewinnung der Gifte so zu steigern, daß neue Fraktionierungsverfahren ausgearbeitet werden konnten, die eine Trennung der einzelnen Stoffe und ihre chemische Bearbeitung

ermöglichten. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Untersuchungen hat kürzlich *Chargaff*¹ gegeben. Es handelt sich um Lipide im weitesten Sinne des Wortes, um Eiweißkörper, Nucleinsäuren und Kohlehydrate². Die biologische Prüfung hat nun ergeben, daß man mit den Eiweißkörpern nicht die örtlichen Veränderungen der Tuberkulose hervorgerufen kann, sondern nur Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Gewichtsabnahme, Blutveränderungen usw. Dagegen entstehen die histologischen Bildungen der Tuberkulose durch die Lipide, aber nur in Form der zerstreuten tuberkuloiden Infiltration ohne den typischen Aufbau des Tuberkels.

Diese Untersuchungen über die Giftwirkungen sind im Rockefeller-Institut gemacht und in ausführlichen Arbeiten niedergelegt. Die Proteine kommen hier nicht in Betracht. Eine kurze Zusammenfassung der die Lipide betreffenden Versuche³ ergibt folgendes.

Der größte Teil ist angestellt mit Lipiden aus einem Stamme vom Typus humanus, der auf dem Nährboden von *Long* gezüchtet war. Daneben wurden vergleichende Untersuchungen mit ebenso gewonnenen Stoffen aus Typus bovinus, Vogelbacillen und Timotheebacillen gemacht. Das Gewebe und die tuberkelähnlichen Strukturen, die denen der Krankheit gleichen, aber hervorgerufen werden durch die chemischen Produkte der Tuberkelbacillen, werden als „tuberkular“ bezeichnet. Sie umfassen epitheloide Zellen und Riesenzellen vom Typus Langhans. Die epitheloiden Zellen können zerstreut auftreten in einem Granulationsgewebe oder in Form von dichten Massen von tuberkelähnlichem Bau. In besonderen Arbeiten glaubte man festzustellen, daß die *Langhans*schen Riesenzellen unmittelbare Abkömmlinge einer epitheloiden Zelle sind, während die Fremdkörperriesenzelle durch Verschmelzung von Monocyten, epitheloiden Zellen und vielleicht anderen einkernigen Zellen entstehe. Der erste Typus wird daher als epitheloide Riesenzelle bezeichnet. Bei der Tuberkulose gäbe es beide Arten, ebenso bei Fremdkörpern, aber die epitheloide Riesenzelle herrsche vor bei Tuberkulose. Die Bildung von epitheloiden Zellen und den epitheloiden Riesenzellen sei besonders bezeichnend für die Histologie der Tuberkulose.

Die verschiedenen untersuchten Gifte waren in ihrer Wirkung nicht gleich. Es ließen sich 4 Abstufungen unterscheiden, auf die wir im einzelnen nicht eingehen wollen. Herr Professor *Anderson* war so liebenswürdig, mir ein Phosphatid zur Verfügung zu stellen, dem er die Bezeichnung A-³ gegeben hat. Dieses Phosphatid erzeugt nicht nur tuberkulöses Gewebe in größtem Umfange, sondern kann angeblich auch als Antigen wirken. Als die in ihm wirksame Substanz wird eine Fettsäure angesehen, die *Anderson* als Fettsäure I. bezeichnet.

Kaninchen erhielten von dem Phosphatid in die Bauchhöhle 12 Gaben von durchschnittlich täglich je 80 mg in 10 ccm destillierten Wassers. Die Gabe von 80 mg stellt ungefähr die Phosphatidmenge von 1,6 g Bacillen dar, das ist etwa 5% der Trockensubstanz. Am Tage nach der letzten Einspritzung wurden die Tiere getötet. Es fand sich niemals eine Bauchfellentzündung, aber reichlich tuber-

¹ *Chargaff*: Naturwiss. 1931, H. 9.

² Was man bisher davon wußte, findet sich in der Bearbeitung von *Pick-Silverstein* im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (*Kolle-Kraus-Uhlenhuth*), 3. Aufl., Bd. 2, S. 432f. 1929, worauf hier verwiesen wird.

³ *Sabin, F. R., C. A. Doan u. C. E. Forkner*: J. of exper. Med. 52, Suppl. 3 (1930).

kuloides Gewebe im Netz, unter dem serösen Überzuge der Eingeweide, im Gekröse und unter der seitlichen Bauchfellauskleidung. Dieses Gewebe bestand aus epitheloiden Zellen und *Langhansschen* Riesenzellen, zerstreut oder in tuberkelähnlichen Haufen. Die Tiere zeigten kein Fieber, keine Gewichtsabnahme, leichte Zunahme der Monocyten im Blute und leichte Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins.

Bezüglich der Zeit, die für das Auftreten einer Wirkung erforderlich war, ergab sich folgendes. Nach 3 Gaben findet man als einzige Wirkung Leukocytenausscheidungen, die später nicht mehr auftreten. Vom 4. Tage ab entwickeln sich epitheloide Zellen. Nach 7—14 Einspritzungen war stets reichliche Menge von tuberkuloidem Gewebe vorhanden. Es genügte im allgemeinen 12 Gaben des Phosphatids, um das Netz in eine dicke Membran mit zahlreichen unregelmäßigen Knötchen zu verwandeln. Gekröse, Blinddarm, Milzkapsel, Leberserosa, Zwerchfellüberzug, Bindegewebe um Blase und Geschlechtsorgane zeigten dieselbe Reaktion. Diese Veränderungen waren über ein so großes Gebiet verbreitet, daß es unmöglich war, den tatsächlichen Umfang des in 2 Wochen neugebildeten Gewebes zu schätzen, doch mußte man, allein nach dem Netz zu schließen, die Größe eines Hühnerieies annehmen, so daß man es mit einer schnell wachsenden Neubildung vergleichen konnte. Die Wucherungen bestanden wieder aus epitheloiden Zellen und Riesenzellen in verschiedener Zusammenstellung. Bei einem Tiere mit 12 Einspritzungen werden Lymphknotenherde mit denselben Zellen hervorgehoben.

Diese täglich gegebenen starken Gaben riefen nur in geringem Grade Verkäsung hervor. Wurde 1—5 Monate nach der letzten Einspritzung untersucht, so zeigte sich Organisation des Gewebes mit zunehmendem bindegewebigem Charakter ohne Abkapselung, aber nach diesen 5 Monaten war noch immer tuberkuloides Gewebe im Netz nachweisbar.

Auf die Untersuchungen mit der Fettsäure I, die unverdünnt gegeben wurde, brauchen wir hiernach nicht einzugehen, da sie bezüglich der Bildung von tuberkuloidem Gewebe dasselbe ergaben, nur in etwas geringerem Grade, aber mit Reizerscheinungen in Form von Exsudat und frischen Verklebungen. Bei Verdünnung mit Nujol, das sich zur Lösung besonders geeignet erwies, waren die Befunde wiederum im wesentlichen die gleichen wie beim Phosphatid mit etwas größerer Neigung zur Bildung umschriebener Herde von dem bezeichneten Gewebe.

In der Art der Wirkung gleich, aber dem Grade nach abnehmend, folgen ein „weiches Wachs“ und eine von ihm abgeleitete Fettsäure III, deren Wirkung als +++ bezeichnet wird, wenn die des Phosphatids ++++ sein soll. Daran reihen sich ein „gereinigtes Wachs“ und zwei aus ihm gewonnene Stoffe, nämlich ein verseifbarer Stoff und eine Fettsäure II, die ebenfalls mit Nujol verwendet wurden. Ihre Fähigkeit zur Bildung tuberkuloiden Gewebes wird mit ++ bezeichnet.

Schließlich die Fettsäuren IV und V, aus acetonlöslichen Glyceriden gewonnen. Sie sind Mischungen der Tuberkulostearinsäure und der Phthionsäure, von denen jene isomer ist der Stearinsäure ($C_{18}H_{36}O_2$), diese isomer der Cerotinsäure oder auch der n-Hexakosansäure ($C_{26}H_{52}O_2$). Beide wurden durch fraktionierte Destillation getrennt. Biologisch wirksam war nur die Phthionsäure in demselben Sinne wie die bisher genannten Stoffe, nur schwächer dem Grade nach, der mit + bezeichnet wurde, doch war die angewendete Gabe geringer als bei den übrigen Fettsäuren. Sie ist auch der wirksame Bestandteil in den Fettsäuren IV und V. Die Art der Verwendung war wiederum mit Nujol, das für sich allein nur spärliche Fremdkörperriesenzellen entstehen ließ.

Man konnte als sicher feststellen, daß die Riesenzellen auch ohne Nekrose kuftraten. Beim Phosphatid war stets der Typus Langhans überwiegend. Verkäsung hat sich nur bei diesem Gifte gefunden.

Von Befunden an der *Leber* wird nur in einem Falle eine Cirrhose erwähnt bei vergrößerter Milz. Angewendet war die Fettsäure V in 9 Gaben von je 20 mg in 0,5 ccm Nujol gelöst ¹.

Diese Ergebnisse sind durch zahlreiche Versuchsberichte und ein reichliches Bildmaterial erläutert, wovon ich eine Abbildung in diesem Archiv ² wiedergegeben habe. Durch das Studium dieser Tierversuche mußte ich zu der Überzeugung kommen, daß es sich um dieselben Befunde handelte, wie die von mir durch Einführung von Schilfsäckchen mit Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle und andere Körperstellen erzeugten über die ich die erste Mitteilung im Jahre 1923 gemacht habe ³. Ich hatte diese Veränderungen als tuberkulotoxische aufgefaßt, hervorgerufen durch die die Schilfsäckchenwand durchdringenden Bakteriengifte. Diese seitdem angefochtene Deutung hat sich nunmehr als richtig erwiesen, da auch nach Ausschaltung der Bacillen dieselben Veränderungen, lediglich bei Anwendung der chemisch gewonnenen Gifte zu erzielen sind. Auch in Einzelheiten herrscht vollständige Übereinstimmung. So z. B. fand ich die reichliche Entwicklung des tuberkuloiden Gewebes bis zu geschwulstartigen Massen nach Einführung eines Schilfsäckchens mit Tuberkelbacillen ins Auge. Es kam zum Durchbrechen der Wandung und Herauswuchern in die Umgebung ⁴. Auch das Auftreten von Riesenzellen ohne Nekrose fand ich überall bestätigt. Ja, sie traten in meinen Befunden stellenweise nicht nur ohne Nekrose, sondern überhaupt ohne alle Veränderungen der Umgebung als einzige Giftwirkung auf ⁵. Auch in dieser Form werden wir ihnen gleich bei den Leberbefunden wieder begegnen. Verkäsung haben die amerikanischen Forscher, wie schon erwähnt, nur bei Anwendung des Phosphatids gesehen. Es ist dazu zu bemerken, daß die Gaben, die sie bei diesen Giften täglich verabfolgten, wohl sehr reichlich waren. Das war zur Feststellung der Wirkungen, die sich überhaupt erzielen ließen, sehr zweckdienlich. Bei schwächeren Gaben, wie ich sie anwendete (s. unten) ließen sich Nekrosen vermeiden.

Zu meinen Versuchen wurde mir Phthionsäure überlassen und das Phosphatid A⁻³. Dieses ist ein gelblichweißes, sehr leichtes, zum Zusammenballen neigendes Pulver, das bei Anwendung des im Rockefeller-

¹ *de Schweinitz* u. *Dorset*: Zbl. Bakter. Orig. **22**, 209 (1897) fanden in Tuberkelbacillenkulturen auf Asparaginlösungen und auch im Tuberkulin einen krystallinen Stoff mit der Bruttoformel der Terakonsäure (C₇H₁₈O₄), einer ungesättigten Fettsäure, welcher unter die Haut gespritzt, bei gesunden Meerschweinchen seröse Exsudate hervorrief. Ferner entstanden *Lebernekrosen*, aber nur bei unmittelbarer Einspritzung in die Leber. Makroskopisch sah man weiße Flecke. Die Zellen nahmen die Hämatoxylinfärbung schlecht an. Es fanden sich daselbst auch Leukocyten in und um die nekrotischen Herde.

² Virchows Arch. **281**, 809.

³ Z. Tbk. **38**, 1.

⁴ Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 18. — Vergl. Virchows Arch. **270**, 221, Abb. 7.

⁵ Virchows Arch. **270**, 230 f.

Institute gewählten Verhältnisses in Wasser eine schwach milchige Lösung gibt. Die kleinen Ballen, aus denen das Pulver besteht, quellen auf bis zum völligen Aufgehen in der Flüssigkeit. Eine Sterilisierung haben die amerikanischen Forscher vergebens versucht, aber nur ein Tier durch Infektion verloren. Es ist wohl nicht anzunehmen, daß diese Lösung dem Bakterienwachstum besonders günstig ist. Ich habe sie mehrfach zentrifugiert und von den unerheblichen sich nicht lösenden Verunreinigungen und einem sich ebenfalls nicht lösenden geringen schlammigen Bodensatz abpipettiert. Durch sorgfältige Beachtung aller Regeln des bakteriologischen Arbeitens gelang es, eine Infektion zu vermeiden. Wiederholt angelegte Kulturen blieben steril. Insbesondere wurden solche gemacht, um festzustellen, ob nicht vielleicht doch noch entwicklungsfähige Tuberkelbacillen vorhanden waren. Wahrscheinlich war das nicht, da die benutzten Bacillen monatelang der Einwirkung von Äther und Alkohol ausgesetzt waren, und hierdurch ihre Leibessubstanz wohl gänzlich zerstört wurde. Trotzdem wurden Kulturen auf Nährböden angelegt, die hier im Institute täglich zur Züchtung von Tuberkelbacillen benutzt werden. Es zeigte sich auf diesen kein Wachstum in 10 Wochen langer Beobachtung, wiederum eine Bestätigung dafür, daß es sich nur um Giftwirkung mit Ausschaltung der Bacillen handelt.

Zu meinen Versuchen habe ich bisher nur das Phosphatid A⁻³ benutzt, in der im Rockefeller-Institute angewendeten Lösung von 0,08 gm auf 10 ccm Wasser (s. oben). Bei den meisten Tieren wurden auch Eingriffe am Auge vorgenommen, die aber wohl für die Leberbefunde bedeutungslos waren und an anderer Stelle mitgeteilt werden sollen.

1.

Einem 4880 g schweren Kaninchen wurden im Zeitraume von 5 Wochen in regelmäßigen Zwischenräumen Einspritzungen von 0,5 ccm der Phosphatidlösung in eine Ohrvene gemacht. Im ganzen 12mal, und zwar 9mal in die rechte, 3mal in die linke Randvene. Einen Tag nach der letzten Einspritzung wurde das Tier getötet. Die Besichtigung der inneren Organe ergab bei keinem eine mit bloßem Auge wahrnehmbare Veränderung. Auch mikroskopisch zeigten sie den regelrechten Befund, außer der *Leber*. Hier war fast überall das periportale Gewebe stark zellig durchsetzt mit Lymph- und epitheloiden Zellen. Dieser Befund war zwar nicht überall an jedem der großen Gefäße, aber doch in jedem Schnitte mehr oder weniger ausgesprochen vorhanden. An manchen Stellen hatten sich größere Herde entwickelt, die weit in das Läppchen eindringen (Abb. 1 und 2). Ein ganz ungewöhnlicher Befund war das Auftreten von *Riesenzellen* an einer beliebigen Stelle des Läppchens, ohne Verbindung mit diesen Herden. Zuweilen fand man sie als *einzig* Veränderung in ganz normaler Umgebung. Bei schwacher Vergrößerung werden sie leicht übersehen, da man nicht erwartet, zwischen ganz normalen Leberzellen einer einzelnen Riesenzelle zu begegnen. Diese Zellen entsprechen meist dem *Langshansschen* Typus. Abb. 3 gibt eine solche in einer Lücke zwischen den Leberzellen, gerade wie wenn von diesen eine einzelne zugrunde gegangen und nun durch eine etwas weniger Raum einnehmende Riesenzelle ersetzt worden wäre. In deren Umgebung findet sich nicht die mindeste Veränderung. Ein ähnliches

Bild mit wenigen Lymphzellen in der Umgebung zeigt Abb. 4. Besonders lehrreich ist Abb. 5. Hier sieht man eine solche Riesenzelle in Verbindung mit zwei

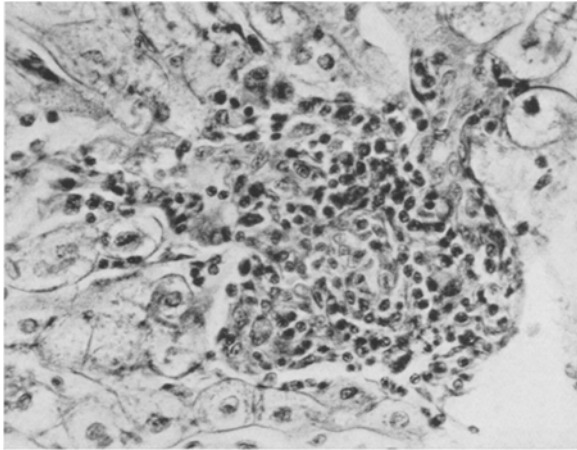


Abb. 1. Periportaler Herd, in ein Leberläppchen eindringend. 300fach.

Sternzellen (rechts oben), aus denen sie wohl entstanden ist. Die untere von ihnen ist bei dieser Einstellung unscharf. Die Leberzelle oder -zellen, die dieser

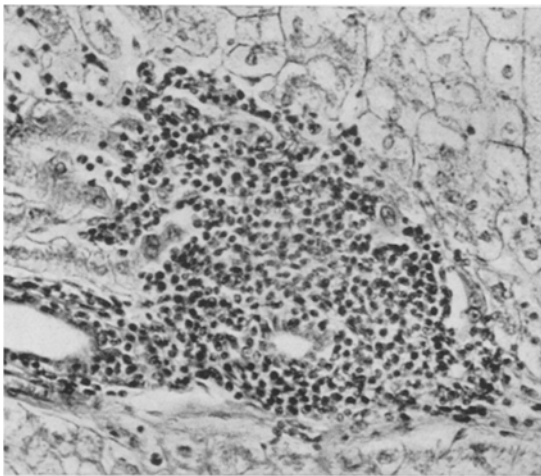


Abb. 2. Ähnlicher Befund. 250fach.

Entwicklung im Wege stehen, scheinen verdrängt zu werden und zugrunde zu gehen, worauf pyknotische Kerne hindeuten. Zahlreich findet man kleine Riesenzellen mit wenigen Kernen, wie in der Entwicklung begriffen, ebenfalls zwischen den Leberzellen auftretend. Außer diesen allein vorkommenden sieht man auch viele umgeben oder teilweise bedeckt von Lymphocyten, wie in Abb. 4. Dann sind sie bei Häma-

toxylinfärbung leicht als blaue Stellen auch mit schwacher Vergrößerung zu finden. Bei stärkerer erkennt man meist leicht die Riesenzelle, umgeben von dem lymphocytären Zellenmantel. Vielfach sieht man deutlich den Zusammenhang der Zellen-

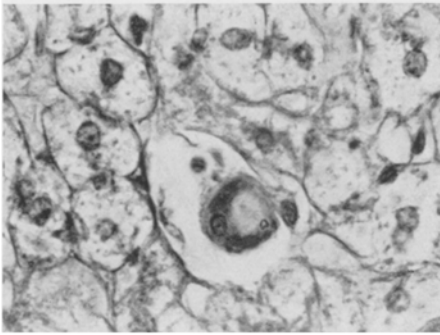


Abb. 3. Einzelne *Langhanssche* Riesenzelle in einer Lücke zwischen den Leberzellen bei normaler Umgebung. 460 fach.

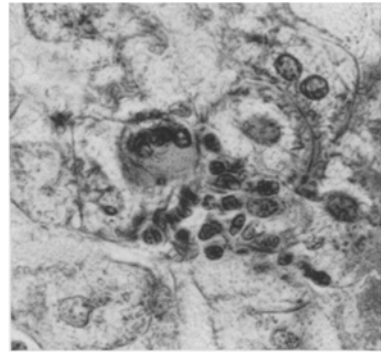


Abb. 4. Riesenzelle mit Lymphzellenhäufchen und epitheloiden Zellen. 460 fach.

ansammlung mit einer oder mehreren Capillaren, indem sich der Zellenhaufen nach verschiedenen Richtungen in die Capillaren hinein fortsetzt (Abb. 6). Besonders deutlich ist das in Abb. 7 zu erkennen, wo der Vorgang sich gerade an der Kreuzungsstelle zweier Capillaren entwickelt hat. Die Ausgangsstelle ist wohl der linke Arm des Kreuzes, von wo die Reaktion sich

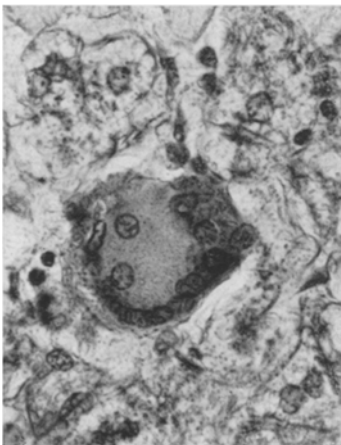


Abb. 5. Riesenzelle in Verbindung mit Sternzellen in einer Capillare. 460fach.

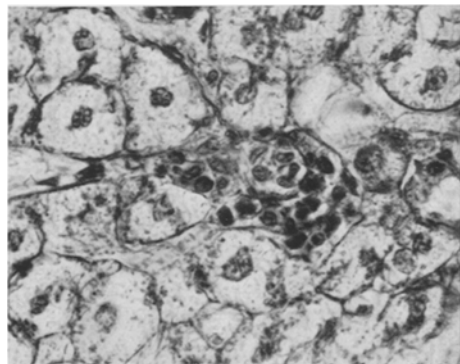


Abb. 6. Kleine Riesenzelle mit Lymphzellen. Deutlicher Zusammenhang mit Capillare. 450 fach.

weiter nach rechts, sowie nach oben und unten entwickelt hat. Abb. 8 gibt einen größeren ebenfalls frei im Läppchen liegenden Herd, in dem man mehrere Riesenzellen erkennt und zwischen ihnen Trümmer von Leberzellen. In Abb. 9 hat man den Eindruck eines einzelnen großen Protoplasmaklumpens, der dicht von Lymphzellen bedeckt ist. In den periportal Herden finden sich wenig Riesenzellen

und meist nur kleinere. Die Bilder entsprechen dann vollständig den Abb. 2 und 3 meiner früheren Arbeit¹ (Schilfsäckchenversuche in der Bauchhöhle).

Für die Entstehung der zwischen den Leberzellen auftretenden Riesen-

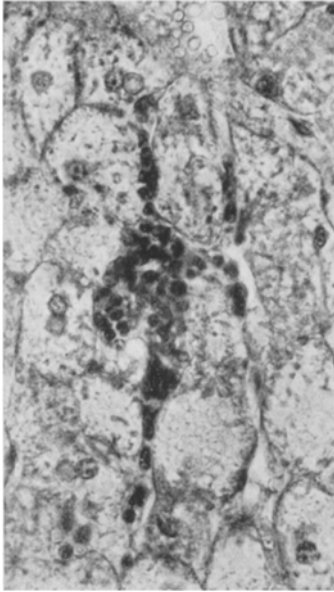


Abb. 7. Lymphzellenherd in Capillarkreuzung. 400 fach.

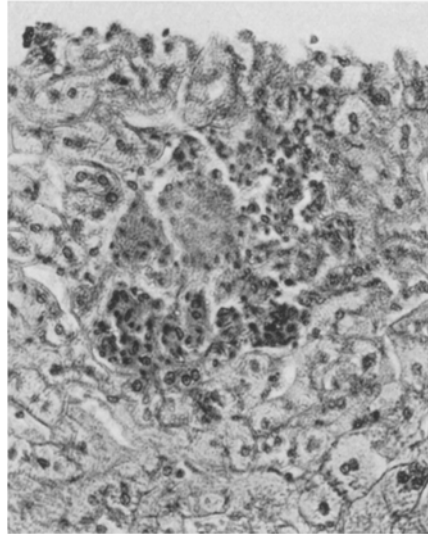


Abb. 8. Herd mit großen mehrkernigen Protoplasmaklumpen im Leberläppchen. 200 fach.

zellen bietet sich wohl folgende Erklärung. Da den Endothelien der Lebercapillaren, insbesondere den Sternzellen, die Aufgabe der Entgiftung

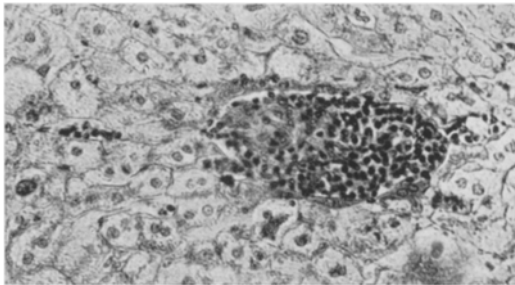


Abb. 9. Dichter Lymphzellenherd, unter dem man die Umrisse einer größeren Masse (Riesenzelle?) wahrnimmt. 200 fach.

zufällt, werden sie sich in besonderem Maße des im Blute kreisenden Phosphatids bemächtigen. Nach den im Rockefeller-Institute angestellten Versuchen äußert sich die Giftwirkung dieses Phosphatids auch gerade in der Entwicklung von Riesenzellen. Diese Wirkung des Phosphatids kann ich nach meinen Versuchen am

Auge, die ich einstweilen in dem oben erwähnten Vortrage bekannt gegeben habe², bestätigen. So scheint es mir erklärlich, daß Zellen,

¹ Virchows Arch. 281. ² Klin. Mbl. Augenheilk. 88, 699 (1932).

die in besonderem Grade von diesem Gifte getroffen werden, sich in Riesenzellen umwandeln. Geschieht das in größerem Umfange an derselben Stelle, so entstehen Herde wie der in Abb. 8 wiedergegebene. Warum dies an einzelnen Stellen sich abspielt, an anderen nicht, erklärt sich vielleicht durch kleine Stromhindernisse, die eine gesteigerte Giftaufnahme begünstigen. Dafür scheint Abb. 7, wo die Entwicklung gerade an einer Kreuzungsstelle im Capillarstrom stattfand, ein Beispiel zu geben.

Dieses Auftreten von Riesenzellen in gesundem Gewebe als einzige Reaktion auf das Gift der Tuberkelbacillen hatte ich schon früher vom Fettgewebe beschrieben und durch mehrere Abbildungen erläutert¹. Damals hatte ich sie durch Einführen von Schilfsäckchen mit Tuberkelbacillen erzielt und hervorgehoben, daß es sich um eine unmittelbare Giftwirkung auf die Zelle handeln muß, da von einer phagocytären Aufgabe dieser Riesenzellen an einer Stelle, wo nichts zu phagocytieren ist, doch keine Rede sein kann. Weshalb gerade im Fettgewebe einzelne Zellen von dieser Giftwirkung betroffen werden, ist weniger verständlich als an der Leber, wo eine besondere Giftaufnahme der *Kupfferschen* Sternzellen unserer sonstigen Erfahrung entspricht.

2.

Ein anderes Kaninchen von 3630 g Gewicht war ebenso wie Nr. 1 behandelt worden, also mit derselben Phosphatidlösung, derselben Menge der Einspritzungen in demselben Zeitraume. Es fanden sich auch nur mikroskopische Veränderungen an der Leber, jedoch viel weniger ausgesprochen als in dem vorigen Falle. Das periportale Gewebe war etwas reichlich mit Rundzellen durchsetzt, aber ohne größere Herdbildung. Riesenzellen waren nirgends zu finden, wohl aber vielfach Lymphzellenherde in den Läppchen, manche sehr dicht, ohne Zusammenhang mit den Randgefäßen. An einer Stelle ein größerer Herd, der vorwiegend aus epitheloiden Zellen besteht, ebenfalls ohne erkennbare Beziehung zu größeren Gefäßen bei normaler Umgebung.

Mehreren anderen Tieren wurden 20 Phosphatideinspritzungen in derselben Menge und Stärke in Blutadern gegeben, und zwar im Zeitraume von 2 Monaten. Es fanden sich keine weiteren Veränderungen an den inneren Organen. An Milz und Niere waren überhaupt keine Abweichungen vom regelrechten Befunde feststellbar, wohl aber traten an der Leber immer wieder die geschilderten Herde auf. Sie waren indessen bei den mit 20 Einspritzungen behandelten Tieren nicht stärker als bei denen, die nur 12 Einspritzungen erhalten hatten. Riesenzellen waren mehrfach in den periportalén Herden vorhanden. Das eigentümliche Auftreten einer vereinzelt Riesenzelle in ganz normaler Umgebung fand sich außer dem oben geschilderten nur noch in einem Falle.

Die jetzt vorliegenden Befunde wurden also durch Einführung eines aus *Typus humanus* dargestellten Phosphatids in die Blutbahn eines

¹ Virchows Arch. 270, 231, 232 (1928) (Abb. 14 u. 15).

Kaninchens erzielt. Bei den früheren Versuchen war ein Schilfsäckchen mit Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle versenkt worden. Hohe Virulenz der benutzten Stämme ließ auf diesem Wege schwere Nekrosen der Läppchenränder in großem Umfange entstehen, bei schwächeren Stämmen traten Befunde am periportal Gewebe auf, die den mit intravenöser Einspritzung des Phosphatids erzielten entsprachen. Neu, nicht nur als Wirkungen des Tuberkulosegiftes an der Leber, sondern, soviel mir bekannt, überhaupt als Leberbefunde sind die bei den Phosphatidversuchen vereinzelt im Lebergewebe auftretenden Riesenzellen.

Wir haben also hier eine in dieser Form an diesem Organe bisher unbekannte Äußerung des Tuberkulosegiftes. Sie reiht sich als Ergänzung an die zuerst von mir festgestellten und nunmehr durch die Untersuchungen des Rockefeller-Instituts bestätigten tuberkulotoxischen Fernwirkungen an. Auf deren Bedeutung für das Verständnis der sog. bacillenlosen oder bacillenarmen Veränderungen am Auge, an der Haut (Tuberkulide, Skrofulide, Sarkoid) usw. habe ich wiederholt aufmerksam gemacht. Die Veränderungen an der Leber sind eine neue Erweiterung dieses Gebietes, das damit wohl kaum abgeschlossen sein dürfte. Unsere mit den chemisch gewonnenen Stoffen erzielten Veränderungen bestätigen, daß es sich hier um reine Giftwirkungen handelt, und daß man weder an ausgeschlüpfte Bacillen, noch etwa an unsichtbares Virus zu denken braucht.
