

(Aus dem Pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin
[Direktor: Prof. Dr. *Dobberstein*].)

Die Leberveränderungen bei der chronischen Lupinose des Kaninchens.

Von

Dr. Johs. Dobberstein und Dr. W. Walkiewicz.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. August 1933.)

Die Lupine, eine zu den Ginstergewächsen gehörige Leguminose, wird in der Landwirtschaft teils als Stickstoffsammler zur Verbesserung leichter Böden, teils wegen des hohen Eiweißgehaltes ihrer Samen auch als wertvolle Futterpflanze angebaut. Neben der gelbblühenden *Lupinus luteus* werden in Deutschland noch eine weißblühende (*Lupinus albus*) und eine blaublühende Art (*Lupinus angustifolius*) kultiviert.

Bald nach Einführung der Lupine als Futterpflanze machte man die Erfahrung, daß die Verfütterung größerer Lupinenmengen bei unseren Haustieren, und zwar vornehmlich bei Schafen — andere Tiere nehmen Lupinen ihres bitteren Geschmacks wegen nur ungern auf — zu einer mit der akuten Phosphorvergiftung viel Ähnlichkeit aufweisenden Erkrankung, der sog. *Lupinose* führt. Versuche ergaben, daß nicht nur Schafe sondern auch Ziegen, Pferde und Hunde bei Verfütterung von Lupinen erkranken können. Am häufigsten erwiesen sich die gelben, seltener die weißen und blauen Lupinen als giftig. Der Giftgehalt der Lupinen schwankt in einzelnen Jahren etwas.

Über die Art des in den Lupinen enthaltenen Giftes, für das *Arnold* und *Schneidemühl* den Namen *Lupinotoxin* vorschlugen, herrscht noch keine Klarheit. Dämpfe von 2 Atmosphären Druck zerstören es sicher, trockene Wärme dagegen nicht. In schwach alkalischem Wasser löst sich der Giftstoff leicht, nicht dagegen in Alkohol oder Glycerin. Nach neueren Untersuchungen soll die Giftigkeit der Lupinen auf den in ihnen enthaltenen Alkaloiden: Lupanin, Lupinin und Lupiniden (= Spar-tein), beruhen, die zusammen etwa 1% ausmachen.

Die bei der akuten Lupinose der Haustiere beobachteten Veränderungen weisen sowohl makroskopisch als auch histologisch eine sehr weitgehende Übereinstimmung mit den Erscheinungen der Phosphorvergiftung auf. Neben parenchymatöser Degereneration der Nieren, Herz- und Skelettmuskelverfettung findet sich hauptsächlich eine mit Ikterus verbundene degenerative Verfettung der Leber, die in kurzer Zeit zu einer weitgehenden Zerstörung des Organes führt (*Roloff*, *Joest*).

Alle Untersucher stimmen ferner in der Angabe überein, daß Kaninchen gegenüber dem Lupinengift vollkommen unempfindlich seien. *Roloff* gelang es weder durch Verfütterung von Lupinen in Substanz noch durch Verabreichung eines wässerigen Auszuges, bei Kaninchen die Erscheinungen der Lupinose hervorzurufen.

Durch einen Zufall wurden wir veranlaßt, der Frage der Lupinose des Kaninchens nochmals nachzugehen.

Bei einer Anzahl uns vom Institut für Vererbungsforschung an der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin überwiesener Kaninchen, die

seit Monaten mit gelben Lupinen gefüttert worden waren, ergab die Zerlegung auffällig häufig Veränderungen der Leber, die zum Teil stark an eine Lebercirrhose erinnerten. Das Organ erschien verkleinert und geschrumpft, am freien Rande eingekerbt, und zeigte eine deutlich vermehrte Konsistenz. Die Kapsel wies flache, furchenartige Einziehungen auf (Abb. 1a), in einem Falle erschien die Oberfläche des Organs sogar deutlich granuliert (Abb. 1b). Dabei bestand zwischen Fütterungsdauer und Schwere der Leberveränderungen kein direkter Zusammenhang. Da die uns überwiesenen Tiere bereits eine längere Fütterungsdauer (3—11 Monate) hinter sich hatten, haben wir, um die Entwicklung

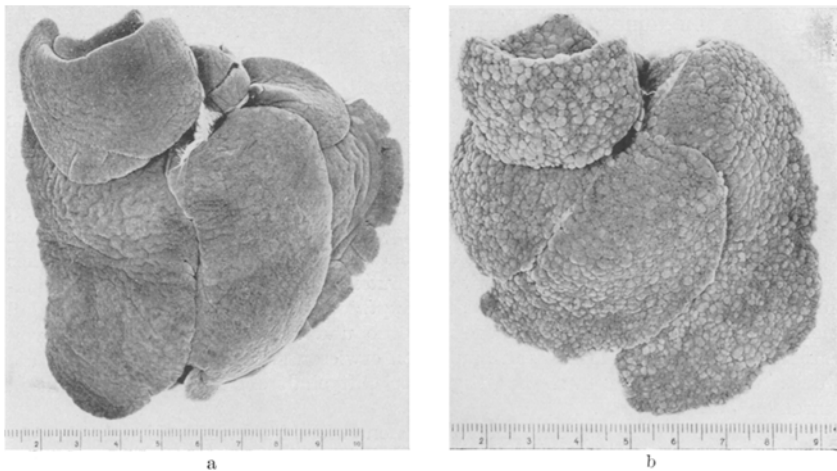


Abb. 1. Leber zweier mit gelben Lupinen gefütterter Kaninchen. Fütterungsdauer 3 Monate (a) und 7 Monate (b).

des Prozesses näher kennenzulernen, selbst noch 5 Tiere mit gelben Lupinen bis zu 41 Tagen gefüttert und in verschiedenen Zwischenräumen Leberstückchen exstirpiert, so daß sich unser Material auf den Zeitraum von 7 Tagen bis 11 Monaten erstreckt.

Kaninchen lassen sich leicht an die Lupinenfütterung gewöhnen. In den ersten 2—3 Tagen gehen die Tiere allerdings nur ungern an das Futter, nehmen mitunter überhaupt nichts auf. Vom 3. Tage ab fraßen unsere Versuchstiere aber alle. Anfangs war die aufgenommene Menge noch gering (20—40 g pro Tag), stieg aber schon nach 14 Tagen auf 100—150 g. Ein 5 Pfund schweres Tier fraß z. B. innerhalb von 4 Wochen rund $4\frac{1}{2}$ Pfund, was durchschnittlich 70 g täglicher Lupinenaufnahme entspricht. Die uns überwiesenen Tiere waren zum Teil von Jugend an ausschließlich mit gelben Lupinen gefüttert worden. Bei unseren Versuchen, bei denen allerdings mehrfach Laparotomien ausgeführt wurden, nahm das Gewicht der Tiere in 4—5 Wochen in der Regel um 8—12% ab; in einem Falle stieg es aber auch etwas an. Irgendwelche Krankheitserscheinungen wurden an den Tieren nicht beobachtet.

Bei Anstellung der Fütterungsversuche ist zu berücksichtigen, daß es immer vereinzelt Tiere gibt, die sich nur sehr schwer an die Fütterung gewöhnen lassen,

und daß es andererseits auch Tiere gibt, die zwar große Lupinenmengen zu sich nehmen, ohne deshalb deutliche Leberveränderungen zu zeigen. Nach unseren Erfahrungen wird man im ungünstigsten Falle mit etwa 10–15% Versagern rechnen müssen. Es empfiehlt sich daher, möglichst jüngere Tiere zu nehmen und gleich mehrere Tiere in den Versuch einzustellen.

Die Untersuchung ergab nun als erste bereits nach 7tägiger Fütterung nachweisbare Veränderung einen vollständigen *Glykogenschwund* der Leberzellen. Daneben fällt ebenfalls schon im Siebentagestadium eine

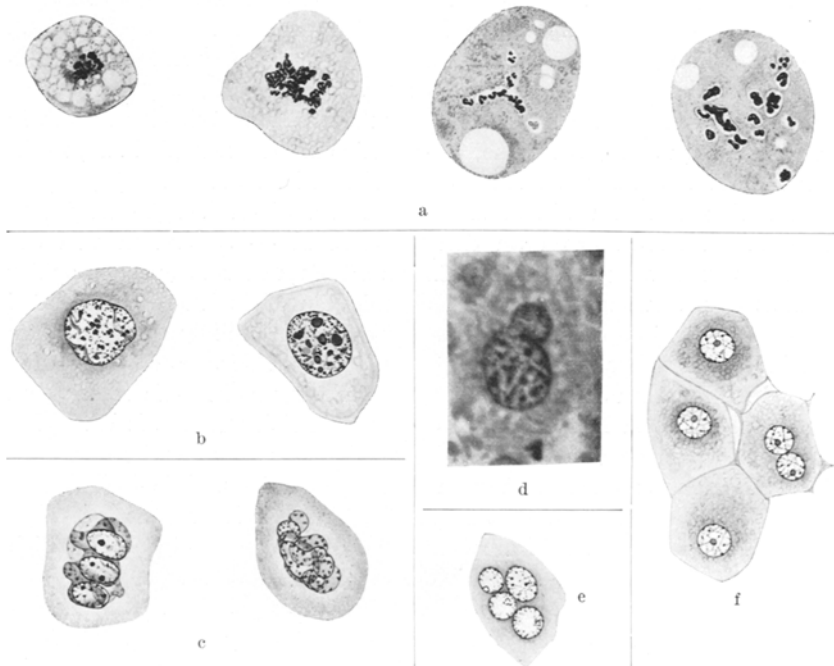


Abb. 2. Leberzellen des Kaninchens nach Lupinenfütterung. a) symmetrische und atypische Mitosen, b) Riesenleberzellen, c) monströse, polymorphkernige Leberzellen, d) amitotische Kernteilung, e) vierkernige Leberzelle, f) normale Leberzellen. Alle Zellen bei gleicher Vergrößerung.

lebhaftere *Vermehrung vornehmlich der Leberzellen, daneben aber auch der Sternzellen* auf. Die Capillarendothelien erscheinen geschwollen, vermehrt, enthalten regelmäßig größere Mengen von Neutralfetten und liegen oft, das Capillarlumen fast völlig verschließend, reihenförmig hintereinander. Mehrfach wurden auch deutliche Mitosen der Sternzellen beobachtet. Die Neubildungsvorgänge an den Leberzellen waren sehr auffällig und schon nach 15tägiger Fütterung so zahlreich, daß man selbst bei stärkerer Vergrößerung bis zu 4 Kernteilungsfiguren in einem Gesichtsfeld nachweisen konnte. Die Neubildung der Leberzellen erreichte in unseren Versuchen ihren Höhepunkt nach etwa 4 Wochen, war aber auch bei monatelang gefütterten Tieren noch immer deutlich

nachweisbar. Diese Neubildungsvorgänge traten aber nicht nur in einem ganz ungewöhnlichen Umfang auf, es fanden sich auch gleichzeitig deutliche Zeichen für eine starke Störung der Zellteilung. Neben regulär gebauten Kernteilungsfiguren findet man häufig sowohl dreipolige als auch ganz *unregelmäßige Mitosen* (Abb. 2a). Daneben beobachtet man häufig *ungewöhnlich große Leberzellen* mit chromatinreicheren Kernen (Abb. 2b) sowie riesige polymorph gebaute Kerne, die infolge zahlreicher tiefer Einschnürungen zuerst den Eindruck eines Kernhaufens machen und infolgedessen ganz bizarre Formen aufweisen können (Abb. 2c). Die Entstehung dieser *monströsen Kernformen* dürfte wohl auf unvollständig durchgeführte, gestörte, amitotische Kernteilungen, für die sich auch sonst viele Hinweise finden (vgl. Abb. 2d), zurückgehen. Daß in solchen Lebern auch zahlreiche, 3—5kernige Leberzellen (Abb. 2e) nachweisbar sind, bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung.

Im Gegensatz zu diesen starken proliferativen Vorgängen treten regressive Veränderungen an den Leberzellen — abgesehen von der Glykogenverarmung — anfangs völlig zurück und erreichen auch später niemals den Umfang wie bei der chronischen Phosphorvergiftung, bei der im übrigen ja ähnlich starke und atypische Neubildungsvorgänge an den Leberzellen beobachtet worden sind (*Oppel, Manwaring*). Der in den gelben Lupinen enthaltene Giftstoff wirkt zwar ebenfalls vorwiegend auf die Leberepithelien ein, aber doch wesentlich milder als der gelbe Phosphor. Man gewinnt den Eindruck, daß das Lupinengift den Zellstoffwechsel ganz allmählich zum Stillstand bringt. Die Leberzellen gehen daher auch nicht sofort zugrunde, vielmehr kommt es erst nach etwa 25—30tägiger Einwirkung der gelben Lupinen zu einer allmählich fortschreitenden *braunen Atrophie* derselben. Betroffen sind von dieser Atrophie vornehmlich die zentralen Läppchenabschnitte. Die Leberzellbalken nehmen nach der Zentralvene zu ständig an Breite ab. Während die Kerne anfangs unverändert erscheinen, fallen sie später besonders in der Umgebung der Zentralvene durch ihren Chromatinreichtum und ihre unregelmäßig eckige Gestalt auf. Da das Protoplasma der Zellen immer mehr schwindet, besteht das Läppchenzentrum bald nur noch aus dicht gedrängt aneinander liegenden Kernen. Die Atrophie ist stets begleitet von dem Auftreten eines feinkörnigen, braunen Pigmentes im Protoplasma der Zellen. Anfangs gleichmäßig im Zelleib verteilt, rücken die einzelnen Pigmentkörnchen bei weiterem Schwunde der Leberzellen immer dichter aneinander. Nach Untergang der Leberzellen liegt das Pigment in Form großer schwarzbrauner Klumpen zusammengeballt in der unmittelbaren Umgebung der Zentralvene, oft innerhalb von Makrophagen. Die Eisenreaktion fiel fast stets negativ aus. Nur in 2 Fällen mit sehr langer Fütterungsdauer ließen einzelne dieser Pigmentklumpen auch eine schwache Eisenreaktion erkennen. Das Pigment ist argento-phil, färbt sich schwach mit Scharlachrot und nach *Smith-Dietrich*

blau-schwarz. Es dürfte sich demnach um *Lipofuscin* oder ein dem Lipofuscin nahe stehendes Pigment handeln.

Schwere Störungen des Fettstoffwechsels, wie man sie nach den eingangs gemachten Bemerkungen über die akute Lupinose des Schafes erwarten könnte, treten bei der Lupinose des Kaninchens auch im Anfangsstadium kaum auf. In den ersten 2—3 Wochen enthalten eigentlich nur die Capillarendothelien Neutralfette, die Leberzellen sind praktisch frei von Fett. Auch die der braunen Atrophie anheimfallenden Leberzellen zeigen keine vorausgehende Verfettung. Nach 4—5 Wochen, wenn das Zentrum des Läppchens bereits starke Pigmentablagerungen aufweist, kann es in der angrenzenden intermediären Zone zu stärkeren Fettablagerungen und zwar sowohl in den Sternzellen als auch in den Epithelien kommen. Das Fett tritt in Form größerer Tropfen auf; degenerative Kernveränderungen sind nur vereinzelt wahrnehmbar. Außer Neutralfetten wurden in einigen Fällen mit längerer Krankheitsdauer auch doppellichtbrechende Substanzen in geringer Menge innerhalb einzelner Leberzellen gefunden. Der Fettgehalt solcher Lebern war im ganzen genommen stets gering, die betreffenden Zellen selbst hatten bei der Scharlachrotfärbung eine verwaschen diffus gelbliche Farbe angenommen.

Als letzte, nur nach längerer Fütterungsdauer und auch dann nur in einem Teil der Fälle nachweisbare Veränderung wäre noch eine *Vermehrung des Stützgewebes* zu nennen. Dieselbe betrifft niemals das eigentliche Glissonsche Gewebe, findet sich vielmehr stets zuerst immer in der Umgebung der Zentralvenen und der Sublobularvenen. Es handelt sich um ein zellreiches Gewebe, das reichlich präkollagene, weniger kollagene und gar keine elastischen Fasern enthält. Leukocytäre oder lymphocytäre Infiltrate wurden nie beobachtet. Während sich anfangs nur eine dichtere Lagerung und Verstärkung der um die Zentralvene herum gelegenen präkollagenen Fasern feststellen läßt (zentrale Fibrose), die in einigen Fällen zur völligen Obliteration der Zentralvene geführt hatte (Abb. 3), breiten sich die Fasern später, einzelne Leberzellbezirke

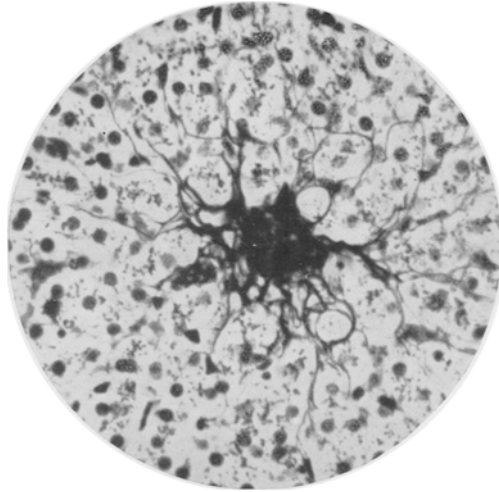


Abb. 3. Obliteration der Zentralvene mit Verdichtung der Gitterfasern.

umspinnend, auch mehr nach der Peripherie aus, um schließlich an das *Glissonsche* Gewebe Anschluß zu bekommen (Abb. 4). Da in solchen Fällen gleichzeitig eine herdförmige Regeneration von Lebergewebe in großem Umfang stattfindet, so liegen zwischen den sich immer mehr verdichtenden Faserzügen rundliche, fast faserfreie Bezirke großer heller und jetzt auch wieder sehr glykogenreicher Leberzellen. So kommt es allmählich zu einem weitgehenden Umbau der ganzen Leber, dergestalt, daß schließlich von der ursprünglichen Läppcheneinteilung überhaupt

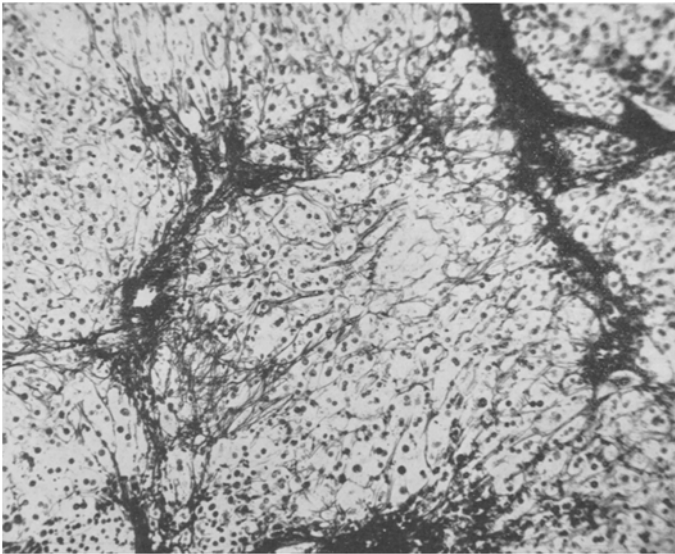
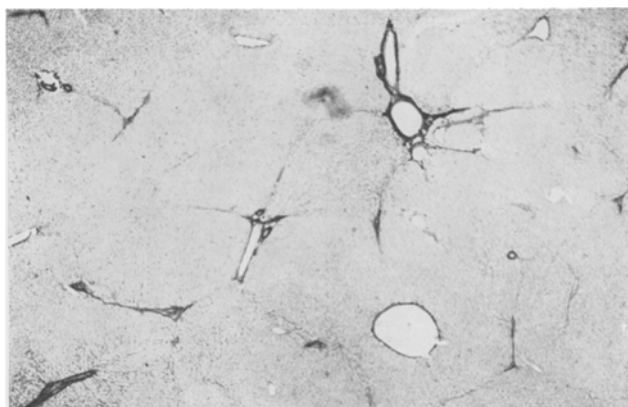


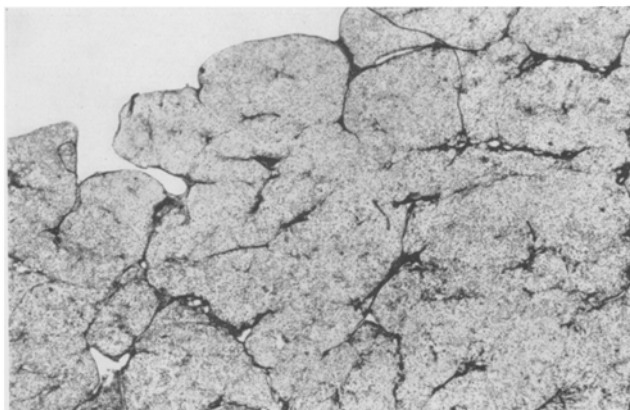
Abb. 4. Herdförmige, besonders zentrale Gitterfaservermehrung mit Absprengung einzelner Leberzellbezirke.

nichts mehr zu erkennen ist (Abb. 5). Das Ende dieser Entwicklung stellt eine Schrumpfleber dar, die in vieler Hinsicht an das Bild einer Cirrhose erinnert (Abb. 1b). Hält man aber nach dem Vorgang von *Rössle* daran fest, daß die Lebercirrhose eine besonders geartete Leberentzündung ist, so muß man zugeben, daß die Lupinose-Schrumpfleber nicht auf entzündlicher Basis entsteht, mithin auch nicht als Cirrhose bezeichnet werden kann.

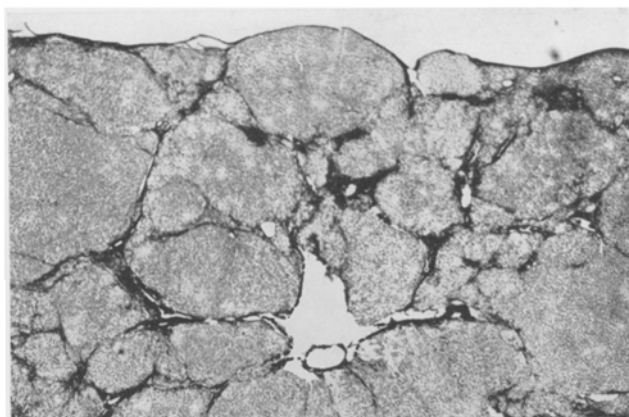
Wie bereits ausgeführt, geht die Vermehrung des Mesenchyms stets vom Zentrum der Läppchen aus; das eigentliche *Glissonsche* Gewebe ist so gut wie gar nicht an der Faserbildung beteiligt. So erklärt es sich wohl auch, daß vorwiegend Gitterfasern, weniger kollagene und gar keine elastischen Fasern gebildet werden. Es fehlen ferner alle exsudativen Erscheinungen in Form leukocyitärer, lymphocyitärer oder plasmacellulärer Zellansammlungen. Auch die bei vielen Cirrhosen im



a



b



c

Abb. 5. Gitterfaservermehrung mit Aufteilung der Läppchen.
a normale Leber, b Lupinoseleber mit leichter, c mit starker Gitterfaservermehrung.

neugebildeten Bindegewebe auftretenden „Gallengangswucherungen“ wurden niemals beobachtet. Erwähnt mag noch werden, daß die Schrumpfleberbildung bei der Lupinose nach unseren Beobachtungen weder mit einem Ikterus noch mit einem Ascites verbunden ist, auch Milzvergrößerungen werden vermißt.

Die Vermehrung des Stützgewebes stellt bei der chronischen Lupinose des Kaninchens ohne Zweifel einen sekundären, vorwiegend *reparatorischen Vorgang* dar, hervorgerufen durch den allmählichen Schwund der Leberzellen im Zentrum. Möglicherweise übt auch das nach Untergang der Leberzellen noch lange in der Umgebung der Zentralvene liegenbleibende Lipofuscin einen chronischen Reiz auf die Reticuloendothelien aus, der schließlich zur Faserbildung führt. Das Gift der Lupinen selbst kommt als Ursache für die Vermehrung des Stützgewebes wohl kaum in Betracht, da sich in einigen Fällen trotz 9—11monatlicher Fütterung keine Anzeichen einer solchen fanden, während sie in anderen Fällen schon nach 3monatiger Fütterung deutlich nachweisbar war. Die Entwicklung der Schrumpfleber scheint vielmehr von dem Tempo abzuhängen, in dem die zentroazinäre Atrophie der Leberzellen vor sich geht. Erfolgt letztere sehr langsam, so dürften die neugebildeten Leberzellen Zeit haben, sich ganz allmählich, den Capillaren folgend, an die Stelle der untergehenden Zellen zu setzen, und es kommt zu keiner Reizung und Störung des Capillarendothels. Geht dagegen der Untergang schneller vor sich, so kommt es zu einer Art Kollaps des Läppchenzentrums, die mesenchymalen Zellen verlieren ihren Halt, das Capillarnetz fällt zusammen und die Gitterfasern um die Zentralvenen herum rücken dichter zusammen. Insofern weisen die Vorgänge bei der Lupinose viel Ähnlichkeit mit den von *Schifrin* bei Hunden nach Salvarsaneinwirkung beobachteten Leberveränderungen auf. Während aber die Leberschädigung beim Salvarsan, wie die von *Schifrin* beobachteten Nekrosen zeigen, noch eine recht heftige ist, geht der Schwund des Lebergewebes bei der Lupinose viel langsamer und nur unter dem Bilde einer zentroazinären Atrophie vor sich. Durch die dabei dauernd auftretenden Zellzerfallsprodukte und die ständig zunehmenden Pigmentanreicherungen wird das Reticulum bei der Lupinose scheinbar in einen chronischen Reizzustand versetzt, der schließlich auch zur Gitterfaser Vermehrung, zum Umbau der Leber und in den höchsten Graden zur Schrumpfleberbildung führt. Einem Vorschlag von *Rössle* folgend, möchten wir diese zwar an eine Cirrhose erinnernde, aber auf nicht entzündlicher Basis entstandene Vermehrung des Stützgewebes als „*Sklerose*“ bezeichnen.

Zusammenfassung.

Kaninchen sind gegenüber dem Gift der gelben Lupinen nicht unempfindlich, sie erkranken aber nur chronisch. Die bei der chronischen Lupinose des Kaninchens auftretenden Leberveränderungen gleichen

denen der chronischen Phosphorvergiftung, doch ist die Giftwirkung der Lupinen wesentlich schwächer. Es kommt zu einem Glykogenschwund sowie zu lebhafter, vielfach pathologische Formen annehmender Leberzellneubildung, an die sich eine schneller oder langsamer verlaufende zentroazinäre braune Atrophie anschließt. In einem Teil der Fälle entwickelt sich nach mehrmonatiger Fütterung eine von der Zentralvene ausgehende Sklerose der Leber verbunden mit herdförmigen Regenerationen des Parenchyms, die zu weitgehendem Umbau des Organs führen kann.

Schrifttum.

Arnold, C. u. *C. Lemke*: Dtsch. Z. Tiermed. **7**, 241 (1881). — *Joest, E.*: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 2. Berlin 1921. — *Manwaring*: Beitr. path. Anat. **47**, 331 (1910). — *Oppel, A.*: Beitr. path. Anat. **49**, 543 (1910). — *Roloff*: Arch. Tierheilk. **9**, 1 (1883). — *Rössle, R.*: Entzündungen der Leber. *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V, 1. Berlin 1930. — *Schjörin, A.*: Virchows Arch. **287**, 175 (1933). — *Schneidemühl, G.*: Z. Tiermed. **10**, 156 (1884).
