

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Graz
[Vorstand: Prof. W. Berger].)

Die Intimaveränderungen der intrahepatischen Pfortaderäste bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose.

Von

Dr. Fritz Hausbrandt,

dzt. Assistent am Institut für Gerichtliche Medizin der Universität
Königsberg i. Pr. (Direktor: Prof. M. Nippé).

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. Oktober 1937.)

I. Einleitung.

Die Veränderungen der Gefäße und insbesondere der mittleren und kleinen Pfortaderverzweigungen innerhalb des *Glissonschen* Gewebes bei experimenteller Tiertuberkulose sind schon seit Jahren bekannt und waren wiederholt Gegenstand mehr weniger eingehender Untersuchungen.

So beobachtete *Kockel* nach Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Pfortader von Meerschweinchen an einer ganzen Anzahl von Pfortader- und besonders Arterienästen *hyaline Quellung* der Wandelemente und verschieden starke *Wucherung der Intima*, die selbst zu Verschluß führen kann. Die Intimazellen zeigten dann öfters Karyokinesen und bildeten ein eigenständiges Netz, in dessen Maschen er nicht selten rote Blutkörperchen liegen fand. *Kockel* spricht von einer „*Endovascularitis*“. Eine eingehende Untersuchung der histologischen Veränderungen bei experimenteller Lebercirrhose von Meerschweinchen auf tuberkulöser Grundlage verdanken wir *Stoerk*. Er beschreibt spezifisch proliferative Intimaveränderungen und Gefäßobliterationen. Auf seine Befunde gehen wir im speziellen Teil genauer ein. *Catsaras* untersuchte die Bedeutung der Gefäßobliterationen für die an Lebern tuberkulöser Meerschweinchen häufig beobachteten Infarkte. Er läßt für die Intimawucherungen von in spezifisches vernarbendes Granulationsgewebe eingebetteten Pfortaderästen die Möglichkeit einfacher chronischer entzündlicher Wucherung offen. Endlich unterscheidet noch *Pagel* die spezifischen tuberkulösen Gefäßveränderungen von den gewöhnlich unspezifischen in der tuberkulösen Meerschweincheneleber.

Aus diesem kurzen Schrifttumshinweis ersieht man, daß die besprochenen Veränderungen der Pfortaderäste noch durchaus keine einheitliche Beurteilung und Deutung erfahren. Es schien uns daher gerechtfertigt, dieselben an Hand eines Materials von mit verschiedenen Stämmen geimpften Meerschweinchen neuerdings einer kritischen Be trachtung zu unterziehen und vor allem den Ablauf der Pfortaderveränderungen von allem Anfang an genau zu verfolgen, weil gerade die Anfangsstadien, also die ersten und geringsten Abweichungen von der Norm uns am ehesten Einblick in das Krankheitsgeschehen vermitteln können.

II. Benütztes Material und Methodik.

Zur Untersuchung kamen die Lebern von 12 mit verschiedenen Stämmen (s. u.) tuberkuloseinfizierter Meerschweinchen. Die etwa 200 bis 250 g schweren Tiere beiderlei Geschlechtes bekamen durchwegs 0,5 ccm einer in der 1 ccm-Rekordspritze leicht milchig durchschimmenden Aufschwemmung bacillenhaltigen Materials als subcutanes Depot unter die Haut des rechten Oberschenkels gespritzt. Im einzelnen wurde für die verschiedenen Tiere folgendes Material verwendet:

Zahl der Tiere	Material	Tierkennzeichnung
1	Sputum Harb	Harb II
1	Sputum Stany	Stany II
7	Kandlhofer B.St. 1473 ¹	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8
2	.. B.St. 1474	332, 353
1	.. B.St. 254	177

Erwähnt sei hier noch, daß 7 weitere Meerschweinchen mit der vom Sächsischen Serumwerk AG., Dresden, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellten „Tbc-Lymph“ (human) Nr. 547, einer Aufschwemmung von schwach virulenten Bacillen, behandelt wurden (je

5000000 Keime). Diese M.S. zeigten 2-3 Monate nach der Impfung nur geringfügige spezifische Veränderungen der Lunge, meist uncharakteristische der Leber und keine solche der Pfortaderäste, so daß sie im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Verwendung kommen können.

Die Tiere kamen durchwegs 5-10 Wochen nach der Impfung zur Obduktion. Nur das letzte der Tabelle (177) wurde 5½ Monate nach der Bacillenverabreichung untersucht. Über die Todesart ist folgendes zu sagen: 2 Tiere gingen 5 bzw. 6 Wochen post inj. spontan an ihrer Tuberkulose zugrunde (Harb II, 332), 3 verendeten im Tuberkulinshock 21, 23 bzw. 4½ Stunden nach Tuberkulinverabreichung (3, 7, 353). eines (177) wurde mit Chloroform, die übrigen durch Nackenheb getötet.

Mit Rücksicht auf die Verwendung verschiedener Stämme mit naturgemäß verschiedener, uns im einzelnen unbekannter Meerschweinchen (M.S.)-Pathogenität konnten wir auf exakte Dosierung bei Verabreichung des infektiösen Materials verzichten. Lag uns doch daran, die Veränderung der Pfortaderäste an einem möglichst abwechslungsreichen Material zu untersuchen. Sämtliche Tiere wiesen eine typische Tuberkulose auf. (Makroskopisch war regelmäßig am rechten Oberschenkel der käsige, oft schon nach außen durchgebrochene Primärherd sowie mehr weniger ausgeprägte Tuberkulose der übrigen Organe nachzuweisen, mikroskopisch Epitheloidzellinfiltrate, vielfach mit Nekrosen, Riesen-, Rundzellen- oder Leukocytenbeimengung, in den Lebern häufig Cirrhosen mit anämischen Infarkten und Zellregeneraten.) Dabei war es selbstverständlich — was uns bei der Ungleichheit des Materials

¹ Die verwendeten Kandlhofer-Stämme wurden nach dem Loewenstein-Verfahren aus dem Blut eines an einer chronischen Hepatitis leidenden Patienten gezüchtet bzw. aus Organen damit infizierter Meerschweinchen rückgezüchtet. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von Berger, Rimpl und Hausbrandt: Gibt es eine Hepatitis serosa mit tuberkulöser Ätiologie? Z. klin. Med. 129, H. 5 und 6 (1936). Eine sich mit diesen Stämmen befassende Arbeit ist in Vorbereitung.

nicht weiter wunderte —, daß die verschiedensten graduellen Unterschiede vorkamen, die ja bekanntlich in hohem Maße abhängig sind von der Wechselbeziehung zwischen Virulenz, Dosierung und Anfälligkeit des Versuchstieres. Die Veränderungen an den Pfortaderästen, welche wir von ihrer Entstehung an bis zu ihrer vollen Entwicklung auf diese Weise genau verfolgen konnten, waren im Grunde genommen immer wieder dieselben.

Bezüglich der pathologisch-anatomischen Technik sei erwähnt, daß die meisten Tiere noch lebendswarm, die restlichen in gut erhaltenem Zustande bald nach dem Tode obduziert wurden. Die Leber wurde in *Carnoy* fixiert und mit der üblichen Technik (Paraffineinbettung) in verschiedenen Schnitten und Färbungen untersucht.

III. Spezieller Teil.

A. Vorbemerkung.

In Anbetracht der, trotz Verschiedenheit des Impf- und Tiermaterials, im Wesen durchaus einheitlichen Veränderungen der Pfortaderäste glaube ich auf eine reihenmäßige Besprechung der einzelnen Tiere unter Anführung der Tierprotokolle verzichten zu können. Ich will vielmehr versuchen, die Veränderungen besonders an der Gefäßintima sozusagen schrittweise zu verfolgen und darzulegen.

Wenn ich im folgenden kurzweg von *Pfortaderästen* spreche, so meine ich damit die portalen Gefäße, welche im Verein mit den zugehörigen Lymphgefäßen, Gallengang und *Art. hepatica* in mikroskopisch ohne Schwierigkeiten zu erkennendes portales Bindegewebe eingebettet sind. Sie setzen sich zusammen aus einer *Muscularis*, die nach innen zu (lumenwärts) von einer in *Elastica*-färbung meist sehr deutlich sichtbaren *Elastica interna* begrenzt wird. Das Lumen ist ausgekleidet mit einer *Endothellage*, welche einer zellarmen, zarten, bindegewebigen, an kleineren gesunden Gefäßen kaum als solche zu erkennenden subendothelialen Schicht aufliegt. Nach außen von der *Muscularis* finden wir bei größeren Gefäßen eine deutliche, bei kleineren meistens keine nachweisbare äußere *Elastica*, so daß die adventielle Scheide unmittelbar an die *Muscularis* anschließt. (Die Pfortaderäste verlieren bekanntlich bei ihrem Übergang in die Präcapillaren ihre elastischen Fasern und die Muskulatur.) Die relativ stark ausgeprägte *Media* trägt naturgemäß dazu bei, daß man die an der *Intima* ablaufenden Veränderungen klar und deutlich von den perivaskulär vor sich gehenden, später in das Gefäß vordringenden Krankheitsprozessen trennen und unterscheiden kann.

B. Histologische Beschreibung.

Vom Übergreifen der spezifischen, vorwiegend proliferativen Veränderungen des interlobulären Bindegewebes auf die Gefäßwand, von der *tuberkulösen Periphlebitis* und *Phlebitis* der Pfortaderäste soll vorderhand nicht die Rede sein. Sie interessiert im Rahmen dieser Arbeit nur insofern, als Beziehungen zu den — wie mir scheinen will — nicht zu seltenen ursprünglich vorwiegend *exsudativen Veränderungen der Intima* bestehen, welche nun Gegenstand der Untersuchung sein sollen.

Vorweggenommen sei, daß ich solche rein *exsudative* Veränderungen der *Intima*, die sicher als pathologisch zu werten waren, immer nur an

Pfortaderästen finden konnte, welche zum mindesten in einem Teil ihres Umfanges in nächster oder nicht zu entfernter Umgebung von spezifischem tuberkulösen Granulationsgewebe umgeben waren. Dabei war es aber durchaus nicht die Regel, daß die Wand selbst vom spezifischen Granulom schon wesentlich ergriffen war. Auch ließen sich die Intimaveränderungen an Stellen beobachten, an denen die Gefäßwand für eine Strecke des Umfanges von unverändertem periportalem Bindegewebe umschlossen war. Für Beobachtungen dieser Art erweisen sich

selbstverständlich besonders die größeren, nicht kontrahierten Gefäße als geeignet.

Verfolgt man nun im einzelnen die Veränderungen der Intima, so kann man folgendes feststellen:

Als *I. Stadium* erscheint das Endothel wie aufgelockert, die Endothelkerne nicht mehr in straffer, sonst an gesunden Gefäßen zu beobachtender Reihe erhalten. Einzelne Endothelzellen sind anscheinend noch unter Beibehaltung ihres Zusammenhangs mit der subendothelialen gequollenen Unterlage von derselben abgehoben.



Abb. 1. I. Stadium. Fall Harb II. Intima gequollen. Endothelzellen teilweise von der Unterlage nach Art von geblähten Segeln abgehoben, einzelne (links von der Mitte) radiär zum Lumen gestellt. In der Gefäßlumina liegen von andren, schon im II. Stadium befürchtlichen entzündeten Wandstellen abgestoßene „große mononukleäre“, schon epithelioidzellähnliche Zellen.

und zwar derart, daß der Kern nach Art eines geblähten Segels gegen das Gefäßlumen vorgewölbt erscheint. Mehrere Endothelkerne erscheinen gequollen, chromatinärmer (Abb. 1).

An anderen Stellen derselben Gefäße kann man beobachten, daß die Endothelkerne dichter zusammenliegen als gewöhnlich und hier chromatinreicher sind. Hier und da beginnen sich die Kerne zu verplumpen, teilweise aufzurichten und radiär zum Lumen zu stellen.

II. Stadium. Fibrinoide Verquellung des subendothelialen Gewebes sowie der Media mit Lockerung und Auffaserung ihrer elastischen Lamellen tritt deutlicher in Erscheinung. Die bis dahin nicht wesentlich veränderten „ruhenden“ subendothelialen Bindegewebszellen zeigen einen etwas plumperen, wie gequollenen Kern. Es treten nunmehr bis dahin noch nicht beobachtete rundliche bis polygonale Zellen auf, deren

mittelreichliches Protoplasma sich meist nur undeutlich von der homogenisierten subendothelialen Grundsubstanz abhebt. Ihre Kerne sind rundlich, manchmal etwas länglich, größer, jedoch etwas chromatinärmer als jene von lymphoiden Zellen. Diese „großen mononukleären“ Zellen ähneln im gewissen Sinn den das Gefäß umgebenden epitheloiden Zellen, sind jedoch bis dahin durch ihre stärkere Polymorphie und den meist stärkeren Chromatingehalt ihrer Kerne auch von jenen epitheloiden Zellen zu unterscheiden, welche an anderen Stellen unter Durchbrechung der Wandschichten von außen her bis in die Intima vorgedrungen sind. Diese Zellen mengen sich manchmal in größerer Zahl unter die in Unordnung geratenen, im beschriebenen Sinn veränderten Endothelzellen und erscheinen an verschiedenen Stellen an der Innenfläche des Gefäßes, von wo sie sich als monocytoide Zellen in das Lumen loslösen und gruppenweise in dem der aufgerauhten Gefäßinnenfläche anhaftenden Blutfaserstoff ansammeln können (Abb. 2). Zwischen den beschriebenen zelligen Elementen der verdickten Intima

finden sich noch mehr weniger reichlich spindelförmige chromatinreiche, gegen die Lichtung gerichtete, meist in Gruppen zusammenliegende Zellkerne, welche zusammen mit den übrigen beschriebenen Intimazellen, die sich immer mehr den epitheloiden Zellen angelehen, nach innen zu vordringen und schon relativ frühzeitig kollagene Fasern bilden können.

Was die Genese dieser im subendothelialen Gewebe auftretenden runden oder polygonalen Zellen betrifft, so ist sie zunächst unklar. Stoerk, welcher sie teils den epitheloiden Zellen, teils entzündlichen oder aus dem Blut stammenden Rundzellen gleichsetzt, legt sich diesbezüglich nicht fest. Theoretisch kommen folgende

4 Möglichkeiten der Herkunft in Betracht:

1. Einwanderung aus dem Blut,
2. Abkömmlinge der Endothelien,
3. Abkömmlinge des subendothelialen Gewebes,
4. Einwanderung aus der Adventitia.

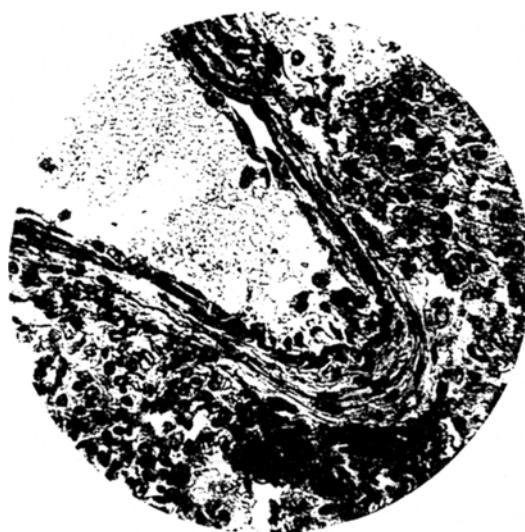


Abb. 2. 11. Stadium, Fall 2 (Kandlhofer B. St. 1173). Stellenweise deutliche Quellung der subendothelialen Schicht. Wucherung der Intimazellen sowie in Abstoßung begriffene große mononukleäre Zellen. Das perivaskuläre tuberkulöse Granulationsgewebe greift auf die Gefäßwandschichten über.

Gegen 1. spricht der morphologische Charakter der Zellen und die Tatsache, daß in die Infiltrate nur äußerst selten ein polynuklearer Leukocyt eingestreut ist. Gegen 2. die Tatsache, daß die fraglichen Zellen öfters unterhalb des noch erhaltenen Endothelbelages angetroffen wurden. Gegen 4. die Tatsache, daß die erwähnten Zellen sich auch an weder von Granulationsgewebe eingehüllten noch sonstwie erkrankten oder infiltrierten Gefäßwandstellen fanden. *Konscheggs* gut gestützte Annahme der Einwanderung aus der Adventitia in Gefäßen bei käsiger Pneumonie kann für unseren Fall demnach keine zwanglose Anwendung finden. So scheint mir also am wahrscheinlichsten, daß die besprochenen Zellen aus dem subendothelialen Gewebe stammen, welche Annahme vielleicht auch dadurch eine Stütze findet, daß die Zellen manchmal in kleinen Gruppen im subendothelialen Gewebe

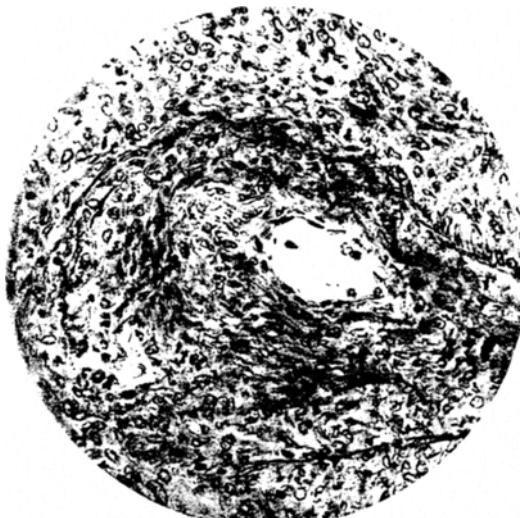
liegen und von hier aus unter Durchbrechung des Endothelbelages gleichsam ins Lumen „abtropfen“ können. In diesem Zusammenhang muß auch auf die von *Coronini* vertretene Ansicht der Möglichkeit einer embryonalen Aktivierung der Mesenchymzellen, wie sie besonders auch für allergische Individuen angenommen wird, hingewiesen werden.

III. Stadium. Sind die Ereignisse einmal bis zu diesem Punkte gediehen, dann haben die periphlebitischen spezifischen Veränderungen fast ausnahmslos schon auf die übrigen Wandsschichten übergegriffen und meist unter hochgradiger Zerstörung der

Abb. 3. III. Stadium. Fall 2. Reste der von spezifischem Gewebe durchbrochenen Elastica interna erhalten. Der spezifische Charakter des Granulationsgewebes geht unter allmählicher Vernarbung und unter Neubildung eines kleinen Lumens verloren.

selben die Gefäßlichtung erreicht. Eine Trennung der zwei Prozesse ist nun, da die anfangs vorwiegend exsudativen und ohne Granulombildung einhergehenden endophlebitischen Veränderungen und die späteren, sichtbar von außen heranrückenden Prozesse ineinander überfließen, naturgemäß nicht mehr möglich. Vereinzelt kann man nun im Granulationsgewebe, das allmählich zellärmer und uncharakteristischer wird, junge Gefäße nachweisen (Abb. 3).

Unter Bildung eines derben hyalinen Bindegewebes mit vollständiger oder partieller Verödung des Gefäßes — *IV. Stadium* — kommt der Prozeß endlich zum Stillstand, so daß man häufig als kennzeichnenden Rest nur mehr eine rundliche, aus hyalinem Bindegewebe bestehende, dem damit ausgefüllten Lumen entsprechende Narbe mit Überbleibseln der Elastica interna vorfinden kann. Auffallend ist, daß die Vernarbung



des Granulationsgewebes innerhalb des Gefäßes eine wesentlich intensivere ist als jene des im Periportalgewebe gelegenen spezifischen Gewebes.

Wenn im vorangehenden eine Einteilung in Stadien versucht wurde, so ist sich Verf. darüber klar, daß jede schematische Einteilung von Lebensvorgängen ihre groben Mängel hat. Es bedarf wohl nicht besonderer Betonung, daß es zwischen den beschriebenen Stadien alle fließenden Übergänge gibt und daß selbstverständlich gelegentlich an ein und demselben Gefäß gleichzeitig verschiedene Stadien zur Beobachtung kommen. Wenn nun diese Einteilung dennoch vorgenommen wurde, so geschah es einerseits zur Schilderung des zeitlichen Ablaufes der Veränderungen, andererseits zur besseren Übersichtlichkeit des Dargelegten.

Zum Vergleich mit den beobachteten und geschilderten Veränderungen sei hier auf die tuberkulösen Venenerkrankungen am Menschen hingewiesen. Über die tuberkulöse Veränderung der Pfortaderäste, für welche natürlich die Verhältnisse an übrigen Körpervenen nicht ganz zutreffen, konnte ich nirgends eingehendere Bemerkungen finden. *Benda* unterscheidet an den Venen 4 Hauptformen der Intimaveränderungen: 1. Submiliare graue Intimaturkeln, 2. miliare bis hanfkorngrößen verkäste Intimaturkeln, 3. polypöse Tuberkele, 4. obturierende tuberkulöse Thromboendophlebitis. Tuberkulöse Periphlebitis an kleinen Organvenen ist nach ihm in jedem tuberkulösen Herd und auch an größeren Venen eine häufige Erscheinung. Sie besteht in kontinuierlichem Übergreifen einer tuberkulösen Entzündung auf die Außenwand des Gefäßes und ihrem allmählichen Fortschreiten auf die übrigen Häm. Er findet „Granulationen mit miliaren Tuberkele, die unter Zerstörung der Wandelemente vordringen. Beim Vordringen des entzündlichen Infiltrates stellt sich in der Regel Proliferation der Intima und auf der Oberfläche derselben eine thrombotische Auflagerung ein“. Es scheint ihm, daß diese gemeinhin schon vor der Erreichung der Intima durch die Entzündung einsetzt.

Mit Hinblick auf die obliterierenden Intimaveränderungen muß auch auf die von *Coronini* und *Oberson* erhobenen, bei Endophlebitis obliterans hepatica beobachteten Pfortaderveränderungen hingewiesen werden, welche mit einer Intimawucherung beginnend endlich zu vollständiger oder partieller Obliteration führte.

Von besonderem Interesse ist auch, daß *Coronini* und *Oberson* in der erwähnten Arbeit stellenweise tuberkelähnliche Bildungen in vereinzelten Milzvenen sowie in der Milzpulpa und im Lebergewebe in der Nachbarschaft von verödeten Zentralvenen beobachtet haben.

IV. Epikrise.

Vergleichen wir die in seiner grundlegenden Arbeit niedergelegten histologischen Befunde *Stoerks* mit den von mir erhobenen, so finden wir in morphologischer Hinsicht recht weitgehende Übereinstimmung. *Stoerk* schenkt allerdings nur jenen Wandveränderungen Beachtung, die sich im Bereich perivasculärer spezifischer Proliferation befinden und findet dementsprechend immer Beteiligung der Adventitia sowie der Media im Sinne einer zelligen Infiltration und degenerativen Veränderung mit Verbreiterung derselben und Verwaschenheit der Kerne. Eine fibrinoide Verquellung der Media habe ich bestätigt gefunden, während die zellige Infiltration nur bei vordringender Periphlebitis zu finden war. Auch die damit verbundenen Veränderungen der Intima

beschreibt *Stoerk* recht eingehend, hebt dabei vorwiegend ihren produktiven Charakter hervor, ohne den nach eigener Beobachtung manchmal auch außerhalb des Bereiches perivaskulärer spezifischer Proliferationen gelegenen primär exsudativen Intimaveränderungen besondere Beachtung zu schenken. Und doch scheint mir eine solche gerechtfertigt. Wenn diese rein exsudativen Veränderungen auch in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Gesichtsfelder nur gemeinsam mit anderweitigen schweren spezifischen meist granulomatösen Veränderungen in der Umgebung eines und desselben Gefäßschlittes gesehen wurden, so spricht doch ihr manchmal beobachtetes Auftreten an Gefäßwandstellen mit hier sonst histologisch nicht erkennbar erkrankter Media und Adventitia für eine gewisse Selbständigkeit ihres Auftretens, vielleicht auch nur für eine quantitativ oder qualitativ veränderte Reaktivität der Intima gegenüber einer und derselben Noxe.

Zur richtigen pathogenetischen Bewertung der Intimaveränderungen sind nun folgende 4 Fragen von Belang:

1. Auf welchem Wege wird die Noxe an die Leber herangeführt?
2. Auf welchem Wege kommt die Noxe an die Intima heran?
3. Art und Beschaffenheit der die Intima treffenden Noxe.
4. Welche Beziehung besteht zwischen den beobachteten primär stets vorwiegend alterativ-exsudativen Intimaveränderungen zu den später beobachteten, immer mehr den Charakter einer proliferativen Entzündung annehmenden Intimaprozessen.

Zu 1. Zur Frage nach dem Zuführweg der Noxe *an die Leber* kommt nur der Blutweg bei allgemeiner Bacillämie in Frage und zwar die Pfortader und Leberarterie, weil ja eine Peritoneal- oder Darmtuberkulose in mehreren Fällen fehlte und weil alle Tiere bis auf zwei nur subeutan geimpft wurden. Eine isolierte oder vorzugsweise Zufuhr auf portalem Wege müßte eine der genannten Abdominalerkrankungen zur Voraussetzung haben.

Andererseits ist als Tatsache von *Stoerk* und auch in den vorliegenden Untersuchungen die ausschließliche Bindung der histologisch charakteristischen granulomatösen perivaskulären Veränderungen an die präcapillären Pfortaderverzweigungen und von hier aus die rückläufige Fortpflanzung der Veränderungen entsprechend dem Verlauf der Pfortaderäste festgestellt worden. Auch die histologisch uncharakteristischen, anfangs ohne Granulombildung verlaufenden Intimaveränderungen finden sich in ausgesprochenem Maße nur an den Pfortaderästen. Diese *Begrenzung des Prozesses auf die Pfortaderäste kann nach dem eben Gesagten nicht etwa in einer ausschließlichen Zuzuhr der Noxe durch die Pfortader ihren Grund haben*, sondern in Verschiedenheiten, die das arterielle System und das Pfortadersystem dem Haften und Durchtreten der Noxe entgegenstellt. Es kann vorerst nicht entschieden werden, ob diese Unterschiede im feineren Bau des Pfortadersystems,

in Verschiedenheiten der Strömung oder in anderweitigen, etwa allergisch bedingten Reaktionsverschiedenheiten der Noxe gegenüber begründet sind.

Vor Beantwortung der Frage auf welchem Wege die Noxe an die Intima herankommt, stellen wir uns noch eine Vorfrage, welche uns vielleicht der Lösung der zweiten Frage näher bringt: Können wir aus der histologischen Untersuchung Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß das Pfortadersystem an irgendeiner Stelle einen „schwachen Punkt“ hat, welcher uns das Haften der Noxe verständlich und die vornehmliche Bindung der reaktiven spezifischen Veränderungen an das Pfortadersystem erklärliech machen würde.

Aus geeigneten dünnen histologischen Schnitten konnte ich ersehen, daß die Pfortaderäste peripherwärts übergehen in die präcapillaren Pfortaderverzweigungen, welche nur mehr aus einer dünnen mit Endothel bekleideten Gefäßmembran und zarter Adventitia gebildet werden und sich vor Auflösung in die Lebercapillaren trichterförmig verengen. Muskuläre und elastische Elemente kommen in ihrer Wandung mit entsprechender Färbung nicht zur Darstellung.

In diesen präcapillaren Pfortaderverzweigungen findet *Stoerk* die ersten zwischengeweblichen spezifischen Veränderungen, welche sich von dort aus mehr weniger dem Verlauf der Pfortaderäste folgend rückläufig fortpflanzen. In der Tat konnte ich bei nicht zu vorgesetzten Fällen an im histologischen Schnitt längsgetroffenen Pfortaderverzweigungen zuweilen beobachten, daß die ersten spezifischen Infiltrate nur im Bereich der präcapillaren Pfortaderäste sitzen, während die etwas größeren — schon durch Elastica und Muscularis gekennzeichneten — in diesem Rahmen besonders interessierenden Pfortaderäste bis dahin noch frei von histologisch erfaßbaren Veränderungen sind. In etwas vorgesetzteren Fällen findet man die Beobachtung *Stoerks* durchaus bestätigt, daß sich das spezifische granulomatöse Gewebe im allgemeinen entgegen der im Pfortadersystem herrschenden Stromrichtung perivascular ausbreitet. In dieser Ablaufsphase sind, wie bereits erwähnt, die den Gegenstand der Abhandlung bildenden, anfangs vorwiegend exsudativen Intimaveränderungen der Pfortaderäste schon deutlich ausgeprägt.

Zu 2. Es bleibt also nunmehr die Frage zu untersuchen, ob die sichtbaren Veränderungen der Intima a) auf einen Angriff direkt vom Lumen und vom Blutstrom her erfolgen oder b) auf ein retrogrades Vordringen der Noxe von dem perivascularen tuberkulösen Granulationsgewebe her.

a) Als erster Akt des Geschehens muß die Möglichkeit des Haftens und Passierens der mit dem Blutstrom herangetragenen Noxe an der Intima angenommen werden und so wäre — besonders für Gefäßwandstellen — an denen nach außen hin keine entzündliche Gewebsveränderung am Schnitt zu sehen ist — die einfachste und natürlichste Erklärung der Intimaveränderungen die, daß sie eben durch die Noxe im

Blutstrom direkt ausgelöst werden. Zweifel an der Ausschließlichkeit dieses Vorkommens erweckt aber die wiederholt schon betonte Beobachtung, daß die Intimaveränderungen so vorwiegend in der Nachbarschaft von ausgebildeten perivaskulären Granulomen beobachtet wurden.

b) Dadurch wird der Gedanke einer indirekten Entstehung der Intimaveränderung geweckt. Auch die beobachtete Tatsache, daß im allgemeinen die Beteiligung der Intima eine desto intensivere ist, je stärkere spezifische Veränderungen wir in der Gefäßumgebung finden, legt die Annahme nahe, daß der Angriff der Noxe von außen, vom perivaskulären Raum und den dort gesehenen Granulomen auf dem Wege über die Gefäßwand erfolgt. Es wurden zwar Bilder beobachtet, in denen die Zwischenschichten zwischen dem Granulationsgewebe und den Intimaveränderungen nicht sichtbar befallen waren. Für diesen Fall müßte man die Hilfsannahme gelten lassen, daß die Zwischenschichten alsträger reagibles Gewebe auf das Passieren noch nicht sichtbar reagiert haben zu einem Zeitpunkt, in dem die Intima bereits Veränderungen zeigt. Außerdem liegen mir so genaue Serienverfolgungen nicht vor, daß an einer Stelle oberhalb oder unterhalb ein direkter Kontakt des perivaskulären Granulationsgewebes mit der Intima ausgeschlossen werden könnte. Für eine direkte Erkrankung der Intima vom Lumen her könnte herangezogen werden der Nachweis von isolierten Intimaveränderungen ohne spezifische Periphlebitis in größerem Umfange. Das ist aber bei den bisher untersuchten Tieren in keinem Stadium gelungen.

Die Tatsache, daß sich die ersten histologisch uncharakteristischen faßbaren Veränderungen der Gefäßwand an den Endothelien nachweisen lassen, erlaubt ebenso nicht ohne weiteres den Schluß, daß die Noxe direkt von der Strombahn auf die Intima eingewirkt hat. Wir wissen, daß nach heute herrschenden Ansichten die Endothelien leichter und früher aktiviert werden, als die ruhenden in diesem Fall subendothelialen Bindegewebszellen, so daß diese auch bei einem Vordringen und Passieren der Noxe vom perivaskulären Gewebe durch die Media nach innen von vornherein keine Veränderungen zu zeigen brauchen. Auf Grund der entwickelten Vorstellungen und Beobachtungen muß doch sehr an die Möglichkeit einer *retrograden indirekten Entstehung* der Intimaveränderungen vom perivaskulären Granulom im Sinne einer perifokalen, anfänglich vorwiegend exsudativen, später zunehmend produktiven Entzündung gedacht werden.

Es war auch daran zu denken, die Frage des direkten Angriffes von der Blutbahn oder des indirekten von außen durch Bacillenfärbung im Gewebe zu entscheiden. Aus dieser Untersuchung ergibt sich gleichzeitig vielleicht auch die Antwort auf die unter

3. angeführte Frage nach Art und Beschaffenheit der die Endophlebitis der Pfortaderäste hervorruenden Noxe, weswegen wir auf ihre Besprechung auch gleich eingehen wollen.

In den zahlreichen untersuchten nach *Ziehl-Nielsen* gefärbten Schnitten fanden sich säurefeste Stäbchen im Bereich vorwiegend produktiver Granulomherde des Lebergewebes äußerst spärlich. Mit Zunehmen der exsudativen Veränderungen wurde — wie das ja allgemein bekannt ist — die Bacillenbefunde reichlicher. Im Bereich der beschriebenen Intimaveränderungen ließen sich in keinem Fall mit einer Ausnahme Bacillen nachweisen. Bei dem Ausnahmefall handelte es sich um eine ganz schwere in 5 Wochen zum Spontantod führende, ausschließlich exsudative Tuberkulose (Fall 332):

Histologischer Befund: Die Leber vollkommen durchsetzt von massenhaft Parenchymnekrosen; an den Rändern der Nekrosen vielfach den epitheloiden Zellen ähnliche, deutlich als untergehende Leberzellen zu erkennende Elemente. Massenhaft Leukocyten. Die kleineren Pfortaderäste vollkommen in den Nekrosen aufgegangen, die größeren werden von außen her von massenhaft Leukocyten, die manchmal herdweise in die Wand vordringen, zerstört; ihre äußeren Schichten vielfach im nekrotisch und entzündlich veränderten Gewebe aufgegangen, die Elastica externa zerstört, die Muscularis teilweise arrodiert. Die Intima zeigt mächtige fibrinoide Quellung, Abhebung und Unordnung der Endothelien, Quellung der subendothelialen Zellkerne und beginnende fibrocytäre Wucherung. „Große mononukleäre“ Zellen sind kaum jemals nachzuweisen, dafür aber Leukocyten an verschiedenen Stellen, offenbar von außen eingewandert. In den Nekrosen lassen sich ungeheure Mengen meist lange schmale, in Büscheln, Haufen oder Zöpfen liegende säurefeste Stäbchen mit körnigen Aufreibungen nachweisen. Man bemerkt die auffallende Erscheinung, daß diese Gruppen kranzförmig um die Gefäße herumliegen und nur spärlich in der Muscularis, und zwar dort, wo sie arrodiert ist, zu finden sind. Ganz vereinzelt lassen sich auch in der veränderten Intima eines größeren Pfortaderastes, und zwar nicht nur gerade dort, wo die stärksten Veränderungen sind, säurefeste Stäbchen nachweisen.

So bezeichnet das *Ziehl-Nielsen*-Präparat und die Art der Verteilung der säurefesten Stäbchen, ihre in die Augen springende mengenmäßige Abnahme von außen gegen das Lumen zu einerseits den Weg des Angriffes und demonstriert uns andererseits für diesen speziellen Fall eindeutig, daß der Bacillus selbst im Gebiet der Intimaveränderung zu finden ist. Es muß jedoch besonders hervorgehoben werden, daß es sich in diesem speziellen Fall um eine ganz schwere, ausschließlich exsudative Tuberkulose handelt. Ein zwingender, auch für die vorwiegend mit produktiven Veränderungen ablaufenden Fälle von M.S.-Tuberkulose geltender Schluß läßt sich daraus also nicht ziehen, auch wenn — wie oben bemerkt — die Intimaveränderungen der Pfortaderäste auch bei diesen Formen im Beginne exsudativ-alterativer Natur sind. Eine gewisse Beweiskraft hätte erst ein positiver Bacillennachweis bei dieser Art der Veränderungen. Ein solcher Nachweis ist mir im Z.N.-Präparat mit Ausnahme des obenerwähnten Falles zwar nicht gelungen. Dieses negative Ergebnis läßt aber auch nicht mit Sicherheit ausschließen,

daß es letzten Endes der Tuberkelbacillus selbst ist, welcher bei lang-samer verlaufender proliferativer Tuberkulose des portalen Bindegewebes zur, wie ich gezeigt zu haben glaube, primär exsudativ-alterativen Intimaveränderung führt. Es muß daher die Frage vorläufig noch offen bleiben, inwieweit als letzte auslösende Noxe der säurefeste Tuberkelbacillus, eine Modifikation desselben, Zerfallsprodukte oder gelöste Stoffe des Tuberkelbacillus in Betracht kommen und inwieweit hier allgemeine und lokale Allergisierung (*H. Chiari*) mit eine Rolle spielen.

Zu 4. Endlich ist die Frage der Beziehung der primär stets rein alterativ-exsudativen Intimaveränderungen zur später beobachteten Bildung von epitheloidzellhaltigem Granulationsgewebe zu erörtern.

Vergleichend-histologisch sei noch kurz auf die Tuberkelentstehung im Leberparenchym eingegangen.

Schleussing hat — was übrigens *Chiari* und eigene Beobachtungen durchaus bestätigen — gezeigt, daß der Ausbildung eines charakteristischen spezifischen Tuberkels eine *spezifische jedoch noch uncharakteristische, alterativ-exsudative Veränderung* des Leberparenchyms im Sinne von Leberzellennekrose und Fibrinabscheidung vorausgeht. Er beobachtete in diesem Anfangsstadium, den *Kupfferschen* Sternzellen oder Capillarendothelien eingelagert, oder direkt angelagert Tuberkele-bacillen. Auch *Chiari* hat übrigens in solchen frischen alterativ-exsudativen Herdchen von M.S.-Lebern säurefeste Stäbchen nachgewiesen. Im weiteren Verlauf der Tuberkelentwicklung vermerkt *Schleussing* Neigung der Endothelien, ihre langgestreckte Form aufzugeben, Wucherung mesenchymaler Zellen, nach seiner Anschauung von Endothelien, die dann unter Verwischung ihrer Zellgrenzen als epitheloide Zellen dem Tuberkele das spezifische Aussehen verleihen.

Bringen wir die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen anfänglich alterativ-exsudativen, später immer mehr den Charakter produktiver epitheloidzellhaltiger Entzündung annehmenden Intimaveränderungen der Pfortaderäste in Beziehung mit dem eben beschriebenen Ablauf der Tuberkelentwicklung, so lassen sich da ohne Zweifel gewisse Analogien herstellen — bei voller Würdigung der durch das verschiedenartige präformierte Gewebe bedingten Eigenart der Gewebsreaktion. Auch hier nehmen die anfänglich alterativ-exsudativen Veränderungen später immer mehr den Charakter produktiver spezifischer Entzündung an, welch letztere in ihrem Beginne durch die im II. Stadium beschriebenen, allem Anschein nach der subendothelialen Schicht entstammenden „großen mononukleären“, später epitheloidzellartigen Zellen besonders charakterisiert ist.

Zusammenfassung.

1. Auf Grund histologischer Untersuchung von Lebern mit verschiedenen Stämmen tuberkuloseinfizierter Meerschweinchen werden

die *Intimaveränderungen der Pfortaderäste* beschrieben. Sie bieten im Beginne — trotz meist produktiver charakteristischer spezifischer Entzündung des benachbarten Periportalgewebes das Bild einer exsudativen uncharakteristischen Entzündung, welche erst im weiteren Verlauf Hand in Hand mit dem Vordringen der proliferativen perivasculären Prozesse immer mehr charakteristischen spezifischen produktiven Charakter annimmt.

2. Die Intimaveränderungen ließen 4 (selbstverständlich fließende Übergänge zeigende) Entwicklungsstadien erkennen, welche kurz gekennzeichnet sind durch:

I. Stadium: Quellung der Intima, Abhebung und stellenweise Aufrichtung der Endothelien. II. Stadium: Wucherung mesenchymaler Elemente, Auftreten „großer mononukleärer“, anscheinend der subendothelialen Schicht entstammender Zellen mit Abstoßung in die Gefäßlichtung. III. Stadium: Annehmen epitheloidzelligen Charakters durch letztere. Verbindung mit dem von außen durchbrechenden Granulationsgewebe. IV. Stadium: Allmählicher Verlust des spezifischen Charakters, Vernarbung, partieller oder vollständiger Gefäßverschluß.

3. Auf Grund der in dieser Arbeit vorgelegten, sowie der im Schrifttum vorliegenden histologischen Befunde und auf Grund allgemeiner Überlegungen über die Tuberkuloseentwicklung lassen sich über das *Zustandekommen der perivasculären Veränderungen und insbesondere der beschriebenen Intimaveränderungen* bei der experimentellen Lebertuberkulose des Meerschweinchens folgende Vorstellungen entwickeln:

a) Die Noxe, wahrscheinlich die Bacillen, werden bei allgemeiner Bacillämie grundsätzlich auf zwei Blutwegen, durch Leberarterie und Pfortader in die Leber getragen.

b) Das Haften und Durchtreten der Bacillen scheint aber nach der beobachteten portalen Begrenzung der gefundenen perivasculären und endovasculären tuberkulösen Veränderungen vorzugsweise nur im Bereich der Präcapillaren der Pfortader zu erfolgen. Die Gründe für die Bevorzugung der Pfortaderäste sind im anatomischen Bau dieser dünnen (muskel- und elasticafreien) Gefäßwände, in funktionellen Besonderheiten der Strömung oder in örtlicher Allergisierung zu suchen.

c) Zuerst dringen die Bacillen reaktionslos durch die Gefäßwand, und die erste sichtbare Reaktion findet im perivasculären Gewebe der Präcapillaren statt, das auf die eingedrungenen Bacillen (oder Bacillenstoffe) mit der Bildung charakteristischen Granulationsgewebes unter kaum nachweisbarer Bacillenvermehrung antwortet oder (in einem Fall beobachtet) mit der Bildung rein exsudativer verkäsender Entzündung unter gewaltiger Bacillenvermehrung.

d) Die weitere Entwicklung erfolgt einerseits als tuberkulöses Granulationsgewebe perivasculär und rückläufig, entgegen der Strombahn, den Pfortaderästen entlang von den Präcapillaren aufsteigend.

e) Andererseits erfolgt eine weitere Entwicklung gegen die Innenwand der befallenen Gefäße, zuerst mit Überspringen (Ausbleiben sichtbarer Veränderungen) der Media. Das vorzugsweise, wenn nicht ausschließliche Auftreten der Intimaveränderungen an den Stellen älterer periportalen Granulombildung scheint mir die Auffassung als perifokale Entzündung zu stützen, gegenüber der Annahme einer Entstehung durch Ansiedlung von Tuberkelbacillen aus dem Blutstrom, also gegenüber einer Entstehung der Intimaveränderungen vom Lumen her. Die Form der Gefäßwandreaktion ist zuerst die von alterativ-exsudativen Intimaveränderungen der Pfortaderäste, in weiterer Folge aber kann sich diese auch zu tuberkulösem Granulationsgewebe weiter entwickeln und die Media einbeziehen.

Schrifttum.

Benda, C.: Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 851. 1924. — *Catsaras, J.*: Virchows Arch. (Beiheft) **194** (1908). — *Chiari, H.*: Wien. klin. Wschr. **1931**, H. 43. — *Coronini, G.*: Virchows Arch. **297**, H. 3 (Sehluß) (1936). — Zbl. Path. **66**, 254 (1936). — *Coronini, G. u. G. Oberson*: Virchows Arch. **298**, H. 2 (1936). — *Kockel, R.*: Virchows Arch. **143** (1896). — *Konschegg, Th.*: Virchows Arch. **260**, 140 (1926). — *Pagel, W.*: Beitr. Klin. Tb. **61**, 641 (1925). — Frankf. Z. Path. **35** (1927). — *Schleussing, H.*: Beitr. Klin. Tb. **63**, 317 (1926). — *Stoerk, O.*: Wien. klin. Wschr. **1907 II**, H. 34 und 35, 1011 und 1048.
