

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. med. F. FEYRTER)

Untersuchungen über den Einfluß des Lipopolysaccharid Pyrexal auf die Allylkoholschädigung der Leber als Ausdruck einer Resistenzänderung des Organismus

Von

W. EGER, H. JUNGMICHEL und G. KORDON

Mit 5 Textabbildungen in 7 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 12. November 1957)

Bei der Isolierung des 3. Anteils des Komplementes C' im Serum stießen PILLEMER u. Mitarb. (1) auf ein neues Serumprotein, für das HIRSCHMANN den Namen Properdin verschlug (von lat. „perdere“ — zerstören), da es bei näherer Untersuchung zur Lyse gewisser roter Blutzellen führte. PILLEMER (1) fand, daß sich Properdin bei 17° C mit einem Polysaccharid, gewonnen aus unlöslichen Resten von Hefezellwänden, zu einem Komplex verband, aus dem Properdin wieder abgelöst werden konnte. Dieses Polysaccharid ist bekannt unter dem Namen *Zymosan*, und PILLEMER (1) sprach von einem Properdin-Zymosan-Komplex. Intravenöse Injektionen kleiner Mengen von Zymosan führten bei Mäusen zu einem Abfall des Properdintiters in den ersten 2 Std und anschließend zu einem allmählichen Anstieg auf das Doppelte bis Dreifache des Ausgangswertes, der sich über mehrere Tage verfolgen ließ, um dann wieder auf Normalwerte abzufallen. PILLEMER (2) untersuchte auch den Einfluß nativer *Dextrane* auf das Properdinsystem und sah damit dieselben Effekte wie mit Zymosan. EICHENBERGER und ISLIKER, sowie ROWLEY machten sich diese Beobachtung zunutze, um weitere Stoffe zu untersuchen, die derartige Wirkungseffekte auslösten und die WESTPHAL aus Bakterien gewonnen hatte. Es handelte sich im wesentlichen um genuine Lipopolysaccharide, von denen das wirksamste aus *Salmonella abortus equi* gewonnen und mit dem Handelsnamen *Pyrexal* bezeichnet wird.

In vorausgehenden Untersuchungen EGER (3) hatte es sich gezeigt, daß eine Vorbehandlung von Ratten mit Zymosen oder Dextran ihre Empfindlichkeit gegenüber der Allylkoholintoxikation in derselben Weise änderte, wie es PILLEMER u. Mitarb. oder ROWLEY für die bakteriellen Infektionen gefunden hatten. EGER wies damit erstmalig nach, daß das Properdinsystem nicht nur ein Abwehrsystem gegen Infektionen, sondern auch gegen unspezifische Intoxikationen darstellt. Die Tatsache, daß die Allylkoholschädigung sich im wesentlichen an der Leber auswirkt und die Änderung der Resistenz an der Schädigungsgröße dieses Organs abgelesen wird, machte zugleich auf die Bedeutung der Leber im Resistenzgeschehen aufmerksam. Methodisch hatte sich die Allylkoholschädigung der Leber und die Bestimmung ihres Ausmaßes als Indicator der Resistenzänderung bewährt.

In weiteren Untersuchungen sollten nun diese Ergebnisse mit dem Lipopolysaccharid Pyrexal in Anlehnung an die Versuche von EICHENBERGER, WESTPHAL und ISLIKER erweitert werden. Dieses Lipopolysaccharid ist nach den Angaben von ROWLEY besonders geeignet, da es einen chemisch einheitlichen Körper darstellt und als hochgereinigte Substanz gewonnen wird, während Zymosan nicht in gleichmäßiger Qualität hergestellt werden kann und deshalb je nach der Fraktion unterschiedlich wirkt.

Material und Methode

Für die Untersuchungen benutzten wir Wistar-Ratten von 120—180 g. Haltung zum Versuch in Einzelkäfigen, Fütterung mit Latz-Standardkost, 2 Knollen täglich, Wasser ad lib. Für jede Kontroll- und Versuchsgruppe in der Regel 10 Tiere mit gleicher Geschlechtsverteilung. Vorbehandlung der Ratten durch intravenöse Injektion des Lipopolysaccharids in entsprechenden Zeitabständen. Vergiftung der Kontroll- und Versuchstiere gleichzeitig mit 0,4 cm³ eines 1,25%igen Allylalkohols je 100 g und Tötung nach etwa 30 Std. Auswertung der Leberschäden nach einer Methode, die früher in ihren Einzelheiten angegeben wurden [EGER (4)], und die wir durch verschiedene Kunstgriffe verbessert haben [EGER (2)]. Das Prinzip beruht darauf, daß die Schädigungsfelder der Leberlappen auf ein Lappenschema gezeichnet und die Größen planimetriert werden. Die erhaltenen Werte sind Relativwerte zur Fläche des gesamten Schemas.

Zur Frage des Angriffsortes und der Wirkungsweise des Lipopolysaccharid Pyrexal

Es wurden Ratten mit einer einmaligen und so großen Dosis von Zymosan, Dextran oder Pyrexal behandelt, daß sie innerhalb von 24 Std eingingen. Um eine derartige Wirkung zu erzielen, mußten wir von dem jetzt verwandten Zymosan 12,5 mg, von dem uns zur Verfügung stehenden Dextran (Molekulargewicht 500 000—1 Mill.) 25 mg, und von Pyrexal 1,8 mg intravenös injizieren. *Das Ergebnis war in allen Fällen dasselbe.* Die Tiere, in den ersten Stunden noch lebhaft, wurden nach einiger Zeit müde und apathisch und gingen allmählich ein. Die frisch entnommene Leber zeigte eine enorme Vergrößerung, dunkelrote Farbe, Blutreichtum und kleinfleckige hämorrhagische Nekrosen über die ganze Leber ausgebreitet. Die anderen Organe waren makroskopisch unverändert und hatten auch bei der weiteren histologischen Bearbeitung keine nennenswerten Erscheinungen, abgesehen von den Lungen, worüber an anderer Stelle berichtet wird.

Weiterhin fand sich, in Bestätigung der Beobachtungen von ROWLEY u. a., daß Zymosan und Dextran nicht so zuverlässig wirkten wie Pyrexal. Bei der gleichen Dosierung wurde dieselbe Menge Zymosan oder Dextran von dem einen Tier getragen und überlebt, während das andere nach Stunden einging und die oben erwähnten Veränderungen der Leber zeigte. Wir haben deshalb für die systematische Untersuchung dieses Phänomens nur noch Pyrexal benutzt, zumal die Leberveränderungen bei den 3 Stoffen im Prinzip dieselben sind.

Als Endzustand findet man stets Nekrosen der Läppchenperipherie und der periportalen Felder, die sich flächenhaft ausbreiten, eine kompakte Koagulationsnekrose der Leberzellen darstellen und dicht von Leukocyten durchsetzt sind (s. Abb. 3b). Die Reticulumzellen und die Capillarendothelien bleiben in diesem Gebiet erhalten und neigen zu einer beträchtlichen Proliferation. Am Rand der Nekrosen findet man in den anliegenden Leberzellen zahlreiche Vacuolen, die teils leer, teils

mit scholligen oder zarten Eiweißmassen, teils mit hyalinen Kugeln gefüllt sind.

Die injizierten Stoffe werden zweifellos im Reticuloendothel aufgenommen und gespeichert. Vom Dextran ist es bekannt und vielfach untersucht (LINDNER). Man sieht dann dieses Polysaccharid vor allem in den Kupfferschen Sternzellen, die mitunter kugelig aufgebläht und von wolkigen ungleichmäßig verteilten, seltener diffusen Massen erfüllt sind. Der Kern ist an den Rand gedrängt. Es treten also Spei-

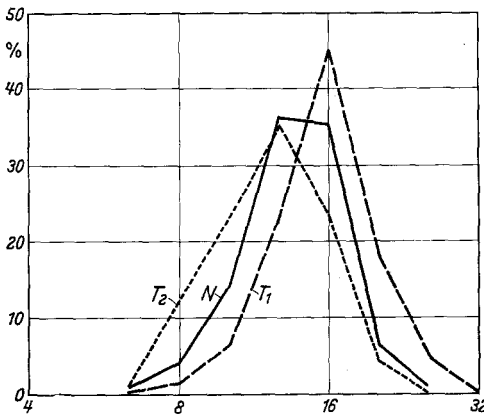


Abb. 1. Kerngröße der Leberzellen nach intravenöser Injektion von Pyrexal 1 mg/100 g Körpergewicht. — Unbehandelte Kontrolle; — 2 Std., — 4 Std nach der Applikation. Zuerst signifikante Vergrößerung als Ausdruck einer Stimulierung mit anschließender Verkleinerung als Ausdruck der Erschöpfung der Leberzellen

cherformen auf, die vielleicht schon als Untergangsbilder nach extremer Speicherung hochpolymerer Stoffe anzusehen sind. Besonders eindrucksvoll macht sich aber die Speicherung des Zymosan bemerkbar. Dieser Stoff besteht aus mikroskopisch sichtbaren Teilchen, die PAS-positiv sind und mit dieser Reaktion als gleichmäßige Körnchen in den Speicherzellen sichtbar werden, so daß man sie wie markierte Substanzen ohne weiteres erkennt. Die vollbeladenen Zellen hängen dann oft wie Trauben in das Lumen der Capillaren hinein. Dazu erscheint die Feststellung wichtig, daß es uns nicht einmal gelungen ist, diese Körnchen in der Leberzelle selbst nachzuweisen. Pyrexal wird in so geringen Mengen verabreicht, daß es auch mit der PAS-Reaktion nicht in den Kupfferschen Sternzellen aufscheint. Man kann aber wohl analog dem Verhalten der anderen Stoffe auch eine Speicherung im Reticuloendothel annehmen.

Um nun diese Verhältnisse eingehender zu studieren, wurden systematische Untersuchungen mit Pyrexal durchgeführt.

EICHENBERGER u. Mitarb. (1955) gaben eine tödliche Dosis von 1,8 mg/100 g KG für Ratten an. Bei Injektionen dieser Menge starben uns alle Tiere nach etwa 4 Std unter den oben beschriebenen Symptomen. Wir reduzierten daraufhin die Menge auf 1,4 mg und sahen die gleiche Wirkung in einem etwas größeren Zeitraum von 6 Std. Nach Gaben von 1 mg überlebten von 5 Tieren 4 bis zum nächsten Tag und wurden getötet. Diese Tiere hatten regelmäßig die kleinfleckigen Lebernekrosen. Es wurden deshalb in einem weiteren Versuch Dosen von 1 mg verabreicht und je 3 Tiere im Abstand von $\frac{1}{2}$ Std getötet.

Die beobachteten *Leberveränderungen* sollen etwas ausführlicher geschildert werden, da sie nicht nur im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung dieser großmolekularen Polysaccharide interessant sind, sondern auch zu Problemen der allgemeinen Leberpathologie etwas beisteuern können.

Nach der ersten halben Stunde bemerkt man eine Anschwellung der Endothel- und Reticulumzellen. Darüber hinaus sieht man kleine Proliferationsherdchen von Reticulumzellen, ähnlich wie sie bei der menschlichen Hepatitis beschrieben werden (s. Abb. 2a). Das Cytoplasma der Leberzellen ist meist aufgelockert, die Kerne scheinen sich zu vergrößern.

Das Verhalten der Leberzellen wurde durch Kernmessungen bestimmt (jeweils 300 Kerne einer Leber) und damit gezeigt, daß die *Kerngröße* bis zu 2 Std nach der Injektion zunimmt, dann aber wieder zurückgeht und nach 4 Std unter dem Ausgangswert liegt (s. Abb. 1). Es kommt also offensichtlich nicht nur zu einer Stimulierung des Reticuloendothels, sondern auch der Leberzellen, wobei wir allerdings in der weiteren Abnahme der Kerngröße einen funktionellen Erschöpfungszustand sehen möchten, der zum Teil im Zelluntergang endet.

Nach 1 Std treten in einzelnen Leberzellen die sog. *hyalinen Tropfen* auf. Ihre Morphologie wurde erst kürzlich von KETTLER und ALTMANN eingehend beschrieben, so daß wir darauf nicht einzugehen brauchen. Die Tropfen sind nur in der Einzahl sichtbar. Bemerkenswert ist, daß sie am Anfang gewissermaßen im Cytoplasma der Leberzelle schwimmen und keinerlei Begrenzung oder scharfrandige Umgebung aufweisen (s. Abb. 2a). Erst später werden sie vom Cytoplasma umhüllt, wobei sich der gesamte Zelleib verdichtet (s. Abb. 3a) und nun ein abgegrenzter „Hohlraum“ entsteht, in dem die Tropfen liegen. Sie haben auch in unserem Falle übereinstimmend mit den Angaben der Literatur eine stark positive PAS-Reaktion, sind nach GOLDNER leuchtend rot gefärbt und weisen mit Hämatoxylin-Eosin die intensive eigentümliche bräunlich-rötliche Farbe auf.

In weiteren Stadien nehmen die Proliferationsbezirke an Größe zu. Einzelne Leberzellen dissoziieren und kollabieren, werden mit in die Proliferationsherde einbezogen und zeigen mit einem pyknotischen Kern ihren Untergang an. Darüber hinaus sieht man erst jetzt in den betroffenen Bezirken der Läppchenperipherie zahlreiche meist isoliert vorkommende *Vacuolen*, die durch eine membranartige Verdichtung des Zellprotoplasmas umgrenzt und optisch leer sind (s. Abb. 2b). Erst später füllen sie sich mit zart gefärbten oder feinkörnigen homogenen oder mitunter wolkigen Eiweißmassen, die keine oder nur eine schwach positive PAS-Reaktion geben und nach GOLDNER sich blaßgrün anfärben. Diese Eiweißmassen sind also deutlich von den hyalinen Tropfen zu unterscheiden. Sie entsprechen den Vacuolen, wie sie durch Sauerstoffmangel von PICHOTKA und ALTMANN erzeugt, von KETTLER nach Durchblutungsstörungen gesehen, von uns u. a. durch Thioctsäure hervorgerufen wurden EGER (5). Ihre Morphologie ist eingehend behandelt, so daß wir uns damit nicht zu befassen brauchen.

Im weiteren Verlauf kommt es in den betroffenen Leberbezirken zu einer enormen, fast ektatischen *Erweiterung der Sinusoide mit Blutstauungen* und zum Einreißen der Capillarwand und Blutungen. Als Endzustand bleibt die oben schon erwähnte Nekrose des befallenen Gewebes.

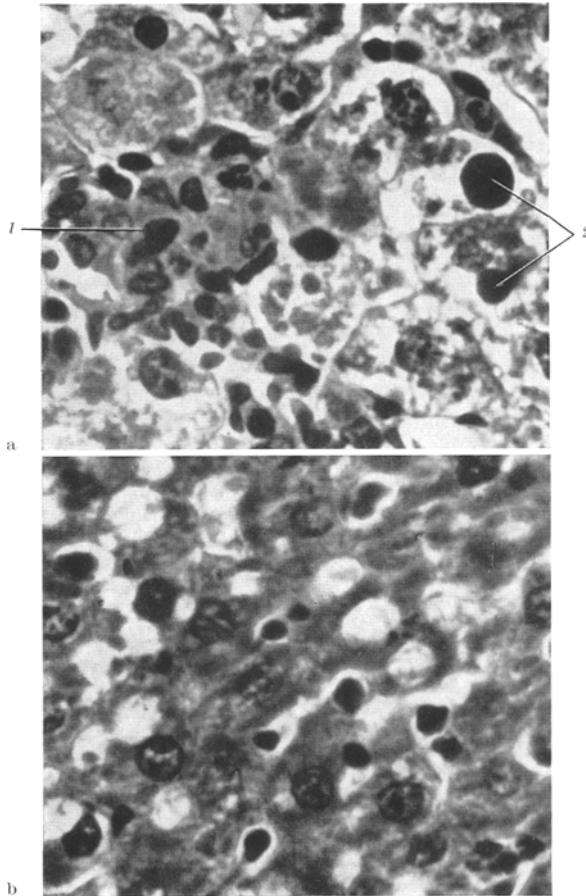


Abb. 2a u. b. Leberveränderungen nach Pyrexal 1 mg/100 g. a 1 Std nach Injektion. Größere Proliferationsherde des Reticuloendothels (1), aufgelockertes Protoplasma der Leberzellen und im Protoplasma „schwimmende“ hyaline Tropfen (2); b 2 Std nach der Injektion Auftreten zahlreicher meist optisch leerer scharfrandiger Vacuolen in der Läppchenperipherie. Vergr. 400fach

Es lassen sich also in diesem Modell 2 Formen der Hohlraumbildung unterscheiden. Die eine beginnt mit der Abscheidung hyaliner Tropfen, der zweifellos eine Durchtränkung des Zellplasmas mit Bluteiweiß vorausgeht (ALTMANN). Man sieht nämlich in benachbarten Zellen mitunter eine dichtere Beschaffenheit des Protoplasmas und eine fleckige, teils angedeutet kugelige Ablagerung von Eiweißmassen, die sich mit

den angeführten Färbemethoden ebenso verhalten wie die ausgebildet tropfige Abscheidung.

Es wurde schon oben in der Beschreibung betont, daß diese Tropfen anfänglich im Cytoplasma gleichsam schwimmen. Erst später formt sich

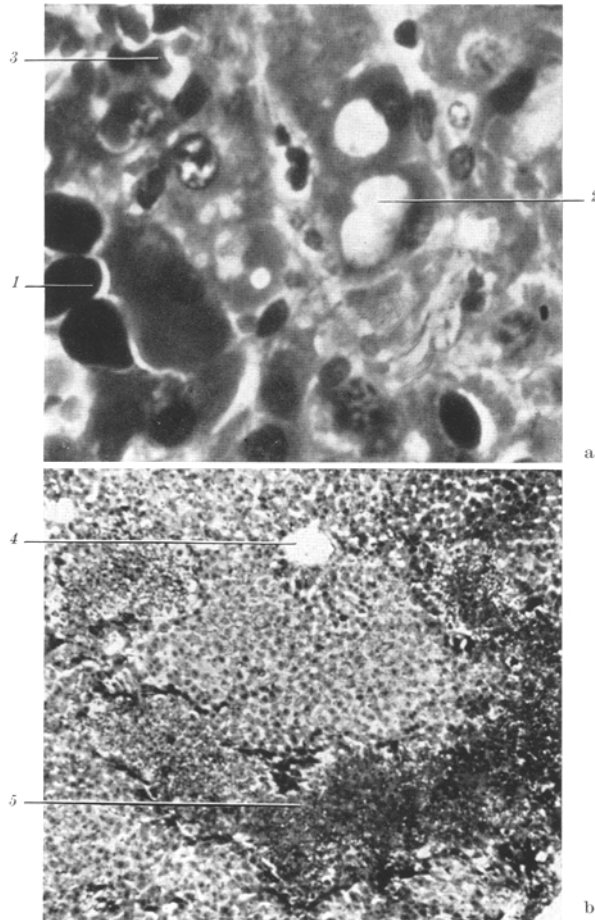


Abb. 3. a 3 Std nach der Injektion von Pyrexal 1 mg/100 g. Hyaline Tropfen mit scharfer Begrenzung (1). Leere Vacuolen mit Verdrängung des Kernes, z. T. aus 2 Vacuolen zusammenfließend (2). Erweiterung der Capillaren und Blutungen (3). b 24 Std nach der Injektion von Pyrexal. Manifeste halbkreisförmig ausgebildete Nekrose (5) der Läppchenperipherie. (4) Zentralvene. Vergr. 60fach

die scharfrandige Begrenzung, die aber nie als membranartige Hülle zu erkennen ist, sondern eine Verdichtung des ganzen umliegenden Cytoplasmas darstellt. *Dieser Zustand der cytoplasmatischen Begrenzung ist also eine Entwicklungsphase des hyalinen Tropfens und des „Hohlraums“*

in dem er liegt, und nicht ein paralleler Zustand zu den Hyalinabscheidungen, die unscharf begrenzt sind und auch ALTMANN erwähnt. Die Hohlraumbildung stellt *demnach eine sekundäre Reaktion des Cytoplasmas* auf die Abscheidung des Eiweißtropfens dar.

Diese primäre, hyalin-tropfige Eiweißablagerung (KETTLER) hat also einen eigenen Mechanismus, der nach unseren Beobachtungen nicht hinreichend mit einer „protoplasmatischen Entmischung“ (BÜCHNER) oder mit einer allmählichen Eindickung des Inhaltes einer Vacuole erklärt wird (ALTMANN); denn der Entmischungsvorgang bezieht sich nicht auf das Cytoplasma der Zelle sondern auf eingedrungenes Bluteiweiß (ALTMANN). Andererseits ist die Dichte des Tropfens sofort gegeben und wird nicht durch allmähliche Eindickung erreicht.

Es ist selbstverständlich, daß dieser Hohlraum mit vorgebildeten Hohlräumen in der Zelle nichts zu tun hat, insbesondere nicht auf einer Quellung von Mitochondrien beruhen kann, viel eher noch bei dem Zusammenfließen des Eiweißes Mitochondrien oder deren Inhalt mitreißt und in den Eiweißtropfen einbezieht. So mag es verständlich erscheinen, daß nach Angaben ALTMANNs in diesen Tropfen elektronenoptisch noch Reste von Mitochondrien gefunden werden.

Die „leere“ Vacuole, die in unseren Modellversuchen *neben der eben besprochenen* entsteht, zeichnet sich durch eine deutlich erkennbare cytoplasmatische Membran aus. Die Vacuole ist zunächst optisch leer. Erst später füllt sie sich mit blaßrot gefärbten zum Teil feinkörnigen oder wolkigen, zum Teil auch homogenen Eiweißmassen, die aber ihrer Morphologie wie ihrem färberischen Verhalten nach sich immer von den hyalinen Tropfen in der oben angegebenen Weise unterscheiden. In ihrer scharfen membranartigen Grenzschicht vermuteten wir an Hand unserer früheren Untersuchungen eine in der Zelle vorgebildete Grenzphase eines kolloiden Systems. In Anlehnung an die Beobachtungen von ZOLLINGER an isolierten Leberzellen äußerten wir deshalb die Meinung, *bei diesen Vacuolen handele es sich um isoliert aufgequollene Mitochondrien* und um eine Fortentwicklung oder einen Sonderfall des Zellödems bzw. der trüben Schwellung, die nicht mit einer Quellung aller Mitochondrien einhergeht, sondern sich auf einzelne Mitochondrien beschränkt und sich an diesen besonders auswirkt EGER (1), (5).

ALTMANN hat in seiner zusammenfassenden Darstellung gerade diesen Punkt eingehend diskutiert und in entschiedener Weise dagegen Stellung genommen, daß diese Vacuolenbildung mit den Mitochondrien etwas zu tun habe. Auch KETTLER lehnt ihre Bedeutung für die Vacuolenbildung ab. Nach seiner Angabe wäre in letzter Zeit nicht ernsthaft behauptet worden, daß eine extrem gesteigerte Verquellung von Mitochondrien zur Bildung einzelner Vacuolen führte.

BÜCHNER hat nun von seiner Mitarbeiterin MÖLBERT die Vacuolen, die nach Oxydationshemmungen entstehen, elektronenoptisch untersuchen lassen und festgestellt, daß die Vacuolen einer akuten Quellung der Mitochondrien entsprechen. Es käme zu einer Desorientierung der Mitochondrienlamellen im Inneren und zu einem Zerfall in Bruchstücke. Es resultierte eine auch elektronenoptisch leere, offenbar mit Wasser gefüllte Vacuole, die von der Membran des aufgequollenen Mitochondriums begrenzt sei. Damit wird unsere früher geäußerte Meinung bestätigt, die wir dahin ergänzten, daß diese *innere Wasserverschiebung nicht Folge eines passiven*, durch Osmose bedingten *Geschehens* sei, sondern auf aktiv fermentchemischen Vorgängen in der Grenzmembran im Sinne *einer gerichteten Permeabilität* beruhe (s. auch FREY-WYSSLING, ALTMANN). Diese Wasserverschiebung kommt morphologisch dadurch zum Ausdruck, daß bei diesen Vacuolen regelmäßig das übrige Protoplasma der Leberzellen kollabiert ist, während es bei den hyalinen Tropfen zumindest im Anfang nicht diesen Zustand aufweist. Ob schließlich bei der Vacuolenbildung der Inhalt auch einmal hyalin eindickt, können wir an unserem Modell nicht entscheiden. *Nach unseren Befunden sind jedenfalls beide Vacuolenformen der Leber grundsätzlich zu trennen.*

Die Resistenzänderungen durch das Lipopolysaccharid Pyrexal

In den ersten Versuchen zu dieser Frage sollte geklärt werden, welche Menge von Pyrexal geeignet ist, um ausgiebige Resistenzänderungen, gemessen an dem Ausmaß der Allylkoholschädigung der Leber, hervorzurufen. Aus den Angaben der Literatur (WESTPHAL, FRITZE) war zu entnehmen, daß schon außerordentlich kleine Mengen wirksam sind. Wir verabreichten deshalb der einen Gruppe 0,005 mg, einer zweiten 0,1, und einer dritten 0,2 mg dieser Substanz 14 Std vor der Vergiftung. Dieser Zeitraum hatte sich als Testzeit für derartige Versuche am besten bewährt. Das Ergebnis zeigt, daß mit allen 3 Dosierungen in diesem Zeitabschnitt eine Herabsetzung der Schädigungsgröße der Leber erreicht wird, die statistisch in allen 3 Fällen signifikant ist (s. Abb. 5). Damit war zunächst einmal grundsätzlich bewiesen, daß auch mit Pyrexal Resistenzänderungen gegen unspezifische Intoxikationen ausgelöst werden.

Schon bei diesen wenigen Versuchen fiel eine Abhängigkeit der Resistenzzunahme von der Dosierung auf. Die Unterschiede, die sich bemerkbar machten, waren allerdings gering und konnten zufällig sein. Es wurden deshalb weitere Versuche unter Verwendung geringerer Mengen durchgeführt. Dabei bestätigte sich die eben ausgesprochene Vermutung einer Dosisabhängigkeit. Wenn man die erhaltenen Werte auf ein Ordinatensystem einträgt, so erhält man eine Dosierungskurve, die mit

0,0002 mg nur eine geringe Senkung der Leberschädigung aufweist und in einem flachen Bogen einem Optimum bei 0,2 mg zustrebt (s. Abb. 4).

Man sieht daraus, daß der Grad der Resistenzänderung dosisabhängig ist und sich besonders schön mit dem Pyrexal zeigen läßt. Mit Zymosan oder Dextran konnten wir derartige feine Differenzierungen nicht vornehmen. In einem dieser Versuche findet sich bei der Vorbehandlungszeit von $3\frac{1}{2}$ Std eine Zunahme

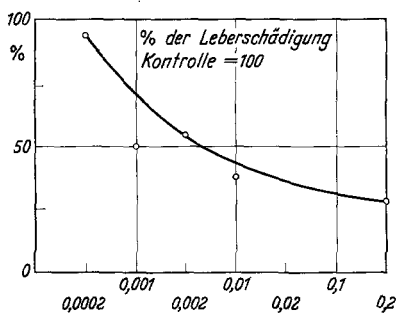


Abb. 4. Schädigungshemmung der Leber durch Allylalkohol in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis Pyrexal bei 14stündiger Vorbehandlung. Mit steigender Dosis Zunahme der Hemmung in diesem Zeitraum

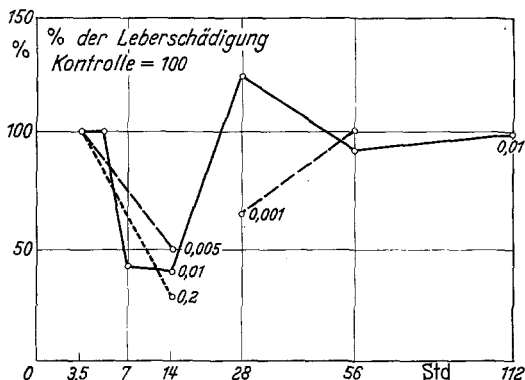


Abb. 5. Leberschädigung durch Allylalkohol bei gleicher Dosis mit verschiedenen Vorbehandlungszeiten. Signifikante Hemmung der Leberschädigung nach 7 und 14stündiger Vorbehandlung mit 0,01 mg/100 g. Im weiteren Zeitraum Auspendeln auf den Ausgangswert.

Mit 0,001 Hemmung der Schädigung noch bis zur Vorbehandlungszeit von 28 Std

28 Std allerdings schon wieder in eine Abnahme umschlägt, um dann auf den Ausgangswert auszubaldern.

Das Ergebnis entspricht durchaus unseren Erfahrungen mit Zymosan und Dextran. Auch hier sahen wir regelmäßig mit den verschiedenen Dosierungen im Zeitraum von 8 Std einen Resistenzanstieg, der nach 24 Std meist wieder abgesunken war, mit geeigneter Dosierung aber über eine längere Zeit gehalten werden konnte. Deshalb diente der

der Leberschädigung, also eine Resistenzabnahme, was durchaus den Beobachtungen von PILLEMER entspricht, der in diesem Zeitraum ein vorübergehendes Absinken des Properdinspiegels feststellte. Diese vorübergehende Senkung der Resistenz in der allerersten Zeit nach der Injektion hatten wir bisher bei Zymosan oder Dextran nicht finden können.

In einem weiteren Versuch sollte Einblick gewonnen werden in das Verhalten der Resistenz in den einzelnen Zeitabschnitten bei gleicher Dosierung. Die Tiere wurden deshalb $3\frac{1}{2}$, 7, 14, 28, 56 und 112 Std mit 0,01 mg vorbehandelt. Das Ergebnis ist in der Abb. 5 aufgezeichnet und zeigt, daß es im Zeitraum von 7 und 14 Std zu einem signifikanten Absinken der Leberschädigung, also zu einer Zunahme der Resistenz kommt, die nach

weitere Versuch der Klärung der Frage, ob eine länger anhaltende Resistenzsteigerung auch mit Pyrexal zu beobachten sei.

Es wurden deshalb Tiere mit 0,001 mg 28 und 56 Std vorbehandelt. Daraufhin war noch nach 28 Std eine signifikante Abnahme der Schädigungsgröße zu sehen, die sich nach 56 Std aber wieder auf den Kontrollwert eingestellt hatte (s. Abb. 5).

Es ist zweifellos nur eine Frage des Material- und Arbeitsaufwandes, um zu zeigen, wie sich die Resistenz bei verschiedenen Dosierungen in einzelnen Zeitphasen ändert. Nach Abklärung dieser grundsätzlichen Verhältnisse dürfte eine weitere Bearbeitung im wesentlichen für die Praxis von Interesse sein.

Die Bedeutung der vorliegenden Untersuchung für die allgemeine Pathologie sehen wir im folgenden. Wenn man sich mit diesen hochmolekularen Stoffen und ihren Wirkungen auf den Organismus beschäftigt, so gewinnt man den Eindruck, daß der Effekt dieser Stoffe auf ihrer Molekülgröße und der Beschaffenheit der Oberfläche beruht. Ihre Zusammensetzung ist vielleicht nicht so ausschlaggebend. Wäre es nicht möglich, daß solche hochmolekularen Stoffe besonders unter pathologischen Bedingungen im Körper entstehen, in die Blutbahn gelangen und ähnliche Reaktionen im Gesamtorganismus (Resistenzabnahme oder -steigerung) oder örtlich an der Leber in Form von Nekrosen hervorrufen? Wir denken vor allem an Zerfallsstoffe, die in Gewebse Nekrosen entstehen. Vielleicht läßt sich der vielfach verwendete Begriff der toxischen Zerfallsprodukte auch einmal stofflich in dieser Weise fassen.

Zusammenfassung

In Bestätigung und Erweiterung früherer Ergebnisse wird in den vorliegenden Untersuchungen gezeigt, daß das Pyrexal gegenüber der Allylkoholschädigung der Leber Resistenzänderungen hervorruft. Die Hemmung der Leberschädigung bei einer Vorbehandlungszeit von 14 Std ist dosisabhängig und nimmt mit der Dosis zu. Bei einer Vorbehandlung in verschiedenen Zeitabständen und mit 0,01 mg/100 g Körpergewicht stellt sich nach 7 und 14 Std eine signifikante Hemmung der Lebernekrose ein, die darüber hinaus wieder auf den Ausgangswert zurückgeht. Mit 0,001 mg/100 g läßt sich die Schädigungshemmung auf 28 Std Vorbehandlungszeit ausdehnen.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasma. Die Pathobiosen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 2/I, S. 419. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — BÜCHNER, F.: (1) Die pathogenetische Bedeutung des allgemeinen Sauerstoffmangels. Verh. Dtsch. Path. Ges. Breslau 1944. Stuttgart: Piscator-Verlag 1949. S. 20. — (2) Die Morphologie der Virushepatitis,

insbesondere der posthepatitischen Narbenprozesse der Leber. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 1957. — EGER, W.: (1) Betrachtungen zur Frage der serösen Entzündung und Degeneration am Beispiel der Leber. *Ärztl. Forsch.* **1956**, 349. — (2) Untersuchungen über den Einfluß der Glucose und Fructose auf die toxische Leberschädigung. *Acta hepat.* (Hamburg) **5**, 1 (1957). — (3) Der Einfluß von Dextran und Zymosan auf die toxische Lebernekrose. *Acta hepat.* (Hamburg) **4**, 1 (1956). — (4) Weitere Untersuchungen über nekrotrope Substanzen als Leberschutzfaktoren. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 536 (1956). — (5) Thioctsäure bei Leberschädigung durch Allylalkohol. *Ärztl. Forsch.* **1957**, 251. — EICHENBERGER, E., u. H. ISLKER: Das Verhalten des Properdins nach intravenöser Injektion bakterieller Lipopolysaccharide beim Menschen. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **14**, C 64—C 66 (1956). — EICHENBERGER, E., M. SCHMIDHAUSER-KOPP, H. HURNI, M. FRICSAY u. O. WESTPHAL: Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharid) aus *Salmonella abortus equi*. *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 1190, 1213. — FREY-WYSSLING, A.: Die submikroskopische Struktur des Cytoplasmas. *Protoplasmalogia*. In *Handbuch der Protoplasmaforschung*, Bd. II, A 2. Wien: Springer 1955. — FRITZE, E.: Celluläre und humorale „Abwehr“-Systeme und -Reaktionen. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., N.F.* **9** (1958). — KETTLER, L. H.: Parenchymschädigung der Leber. *Ergebn. allg. Path. u. path. Anat.* **37**, 1 (1954). — LANDY, M.: Increase in Resistance Following Administration of Bacterial Lipopolysaccharides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **66**, 292 (1956). — LINDNER, J.: Über die Bedeutung und das Schicksal makromolekularer Stoffe im menschlichen Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Dextran. *Ärztl. Forsch.* **1956**, 275. — MÖLBERT, E.: Zitiert nach BÜCHNER, F. (2). — PICHOTKA, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentodes. *Beitr. path. Anat.* **107**, 117 (1942). — PILLEMER, L.: (1) The properdin system. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **17**, 526 (1955). — (2) The nature of the properdin system and its interactions with polysaccharid complexes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **66**, 233 (1956). — ROWLEY, D.: Stimulation of natural immunity to *escherichia coli* infections. Observations on mice. *Lancet* **1955I**, 232. — WESTPHAL, O.: Hochgereinigte Reizstoffe und Prinzipien ihrer Wirkungsanalyse. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **62**, 192 (1956). — ZOLLINGER, H. U.: (1) Trübe Schwellung und Mitochondrien. (Phasenmikroskopische Untersuchungen.) *Schweiz. Z. Path.* **11**, 617 (1948).

Prof. Dr. W. EGER, Pathologisches Institut der Universität,
Göttingen, Goßlerstraße 10