



Ueber
Bindegewebs- und Gallengangsneubildung
in der Leber bei chronischer Phosphorver-
giftung und sog. acuter Leberatrophie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie,
welche

mit Genehmigung der medicinischen Facultät
der

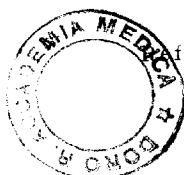
vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

zugleich mit den Thesen

Sonnabend, den 19. Februar 1887 Mittags 12½ Uhr

öffentlich vertheidigen wird

Max Dinkler
aus Königsee.



Referent: Herr Geh.-Rath Prof. Dr. Ackermann.

Opponenten:

Herr John Wahncau, Dr. med.
Herr A. Gräfe, cand. med.



Halle a. S.,
Hof-Buchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1887.

Imprimatur:
Dr. Ackermann,
z. Z. Decanus.

Seinen lieben Eltern

aus Dankbarkeit.





Von den pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber ist diejenige Form, welche man bisher unter dem Namen der acuten gelben oder rothen Leberatrophie sowohl anatomisch wie auch klinisch beschrieben hat, etwa seit den 40 Jahren s. c. trotz ihrer relativen Seltenheit eingehender beobachtet und sowohl aetiologisch wie anatomisch und klinisch von einem einheitlichen Standpunkte zu analysiren versucht worden. Sehen wir bei den vorliegenden Mittheilungen ab von dem klinischen Symptomenbilde und von der Aetiologie und beschränken wir uns in der Hauptsache auf die pathologisch-anatomischen Befunde, so hat man die uns hier beschäftigende Form der Leberatrophie im Grossen und Ganzen bis auf die Neuzeit als durchweg acuten und im Parenchym sich abspielenden Process — unde nomen — aufgefasst.

Die anscheinend constant neben den Parenchym-Veränderungen auftretenden Veränderungen des interstitiellen Gewebes sind bei einer Anzahl der einschlägigen Untersuchungen wenig oder gar nicht berücksichtigt worden, zum Theil wohl deshalb, weil sie namentlich im Anfang der Erkrankung hinter den Parenchymveränderungen zurückstehen. Zahlreiche Thatsachen weisen überdies auch in anderen Organen mit grosser Bestimmtheit auf gewisse, im interstitiellen Gewebe, nach Erkrankung der Parenchymzellen auftretende Veränderungen hin und man darf wohl behaupten, dass nur in solchen Fällen, in denen die Parenchymerkrankung rasch zum Tode des Individuums führt, sekundäre Veränderungen der interstitiellen Substanz fehlen und zwar lediglich deshalb fehlen, weil für ihre Entwicklung die Lebensdauer der betreffenden Person nicht mehr ausreichend war.

Die vorliegende Arbeit soll versuchen, den Process der sogenannten Leberatrophie als wesentlich und in der grossen Mehrzahl der Fälle

chronischen in seinen Einzelheiten vorwiegend vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte aus näher zu beleuchten und knüpft die Begründung dieser Annahme an einen vorliegenden Sectionsbefund eines an acuter Leberatrophie verstorbenen Mädchens und an experimentelle Untersuchungen an, die in dieser Richtung im hiesigen pathologisch-anatomischen Institut vom December 85 bis August 86 angestellt wurden.

Nachfolgender Gang ist bei der Darstellung des Inhaltes der Arbeit festgehalten worden:

Zuerst wird der oben genannte Sectionsbefund einer eingehenden Mittheilung unterworfen, daran knüpfen sich die nöthigen historischen Bemerkungen mit spezieller Rücksicht auf die oben bereits angedeutete Annahme von dem Wesen des Processes, und schliesslich werden die Ergebnisse von Thierexperimenten zur Mittheilung gebracht, deren Zweck eine Erläuterung der vorausgesetzten Genese des Vorganges gewesen ist.

Beginnen wir mit der Krankengeschichte, die Herr Geheimrath von Volkmann freundlichst zu überlassen die Güte hatte.

Anna Günther, 12 Jahr alt, Handarbeiterstochter aus Roitsch wurde wegen eines grossen durch septische Gangraen entstandenen Defektes am rechten Fuss und Unterschenkel am 6ten Oktober 1885 amputirt und zwar wurde der rechte Unterschenkel etwa in der Höhe zwischen mittlerem und unterem Drittel abgesetzt. Weder über die Ursache noch über die Dauer der septischen Gangraen liegen irgend welche Angaben vor. Die Amputationswunde heilte per primam, nur ein kleiner Rand des Lappens war gangraenös geworden und heilte durch Granulation. Das Fieber, welches Patientin bis zur Operation gehabt hatte (bis zu $40,1^{\circ}$) verschwand bald nach der Operation vollständig und Patientin erholte sich zusehends, so dass ihr ein Stelzfuss angefertigt werden sollte, um entlassen zu werden. Am 3. Nov. 1885 wurde Patientin ikterisch und der Ikterus nahm in den nächsten Tagen zu, ohne dass die Kranke die geringsten Beschwerden gehabt hätte.

Es wurde deshalb ausser Bettruhe und leichter Diät nichts verordnet. Erst am 15. Nov. als die ikterische Färbung der Haut schon seit einigen Tagen wieder nachgelassen hatte, fing Patientin an, über Kopfschmerzen zu klagen; noch am selben Tage stellte sich anhaltendes Erbrechen ein und gegen Abend traten schwere cerebrale Symptome dazu: Unfähigkeit der Kranken, ihre Umgebung zu erkennen, Delirien und Tobsuchts-Anfälle und angeblich auch allgemeine Krämpfe. In der darauf folgenden Nacht war Patientin sehr unruhig und störte durch ihr Geschrei die übrigen Kranken.

Am Morgen des 16. Nov. wechselten tief comatöse Zustände mit tobsuchtsähnlichen Anfällen ab; Patientin schrie bei den letzteren furchtbar auf. Das Bewusstsein fehlte vollständig. Die Pupillen waren weit und reagirten sehr träge. Temperaturerhöhung bestand nicht, Puls 100 in der Minute, voll und gespannt. Seit dem 16. Nov. Abends hatte das Erbrechen sistirt. Stuhlgang war am 16. Nov. grau gefärbt. Urinsekretion nicht aufgehoben. Patientin liess den Harn immer unter sich gehen; Leber, welche vor 5 Tagen vergrössert schien, war jetzt eher verkleinert. Bauchdecken waren weich, nicht vorgetrieben. Unter zunehmendem Coma um 1 Uhr Mittags exitus letalis.

Die Section wurde von Herrn Geheimrath Ackermann geleitet und ergab Folgendes:

Section am 16. Nov. 3 Stunden nach dem Tode:

Leiche weiblichen Geschlechtes einem nicht völlig erwachsenen Mädchen angehörend, mässig genährt; kein rigor; an der hinteren Körperfläche ausgebreitete ziemlich helle Todtentflecke, allgemeiner Ikterus mässigen Grades, keine Petechien an der äusseren Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, kein Meteorismus; rechter Unterschenkel im oberen Drittel amputirt zeigt an der Operationsstelle eine fast ganz vollständige Narbe.

Diaphragma beiderseits am 4 ten Intercostalraum, in der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, im Herzbeutel wenige ccm. hell ikterischen Transsudates. Lungen ganz frei, ziemlich

stark ausgedehnt, in ihren hinteren Parthien sehr luftarm und blutreich, am convexen Rande und noch an einigen anderen Stellen dunkelbraunrothe zum Theil ziemlich umfängliche subpleurale Ekchymosen. Herz mässig fest zusammengezogen, in der Nähe des Aortenursprungs einige sandkorn grosse Petechien, in den Herzhöhlen neben flüssigem Blut, geringe Mengen vorwiegend schlaffen Cruors mit spärlichen speckhäutigen Beimischungen. Herzfleisch äusserst anaemisch und im Ganzen ein wenig getrübt, Pharynx, Larynx und Trachea zeigen nichts bemerkenswerthes.

Leber von normaler Grösse zeigt weder an ihrem vorderen Rand, noch irgendwo bestimmte Zeichen von Atrophie, wohl aber erkennt man, dass die Oberfläche ein dunkelroth und blassgelb geflecktes Aussehen besitzt, das namentlich auf der Convexität des rechten Lappens stark hervortritt, ferner, dass die gelben Stellen, die übrigens im Ganzen genommen umfänglicher sind, als die rothen, ein wenig mehr als diese prominiren. Ein entsprechendes Bild bietet auch die Schnittfläche der Leber dar, auf der die Niveaudifferenzen zwischen den gelben und rothen Flecken noch deutlicher sind, als an der Oberfläche. Consistenz des Organes ist ziemlich fest und derb, nicht brüchig. An den gelben Stellen der Leber anscheinend grosse Anaemie; Volumzunahme des Organes in toto oder partiell nicht nachzuweisen; ductus choledochus vom duodenum aus leicht in seiner ganzen Länge zu sondiren, enthält in seinem ganzen Verlauf Spuren blasser, gelber Galle; in der Gallenblase findet sich ebenfalls 2 — 3 ccm. Inhalt von schmutzig graugrüner Farbe und zäher Consistenz. Milz etwa doppelt so gross als normal, fest dunkelbraunroth, mit zahlreichen und deutlichen Follikeln.

Im Magen beträchtliche Mengen schwarzer, mässig zäher offenbar grösstentheils aus verändertem Blut bestehender Flüssigkeit, im duodenum und übrigen Dünndarm eine nicht beträchtliche Menge, vorwiegend hellgrauer, trüber zäher Flüssigkeit, welche jedoch hie und da geringe Mengen hellbrauner galliger Substanz beigemischt sind. Im Colon

sehr unbedeutende, kleine, knollige Faecalmassen von grauer und hie und da galliger Farbe. Im duodenum, lig. gastro—colicum, hepato—duodenale, in den einzelnen appendices epiploicae und im Mesenterium, hie und da im Mesocolon und einigen anderen Stellen des Peritoncums kleinere und grössere dunkelrothe Ekchymosen, von denen die grössten einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ cm. besitzen. Die Nieren haben leicht abziehbare Kapsel; subst. corticalis verbreitert übertragt die Schnittfläche im Verhältniss zu den Markkegeln ein wenig und zeigt ein im ganzen weisses und trübes Aussehen, aus dem sich jedoch sowohl auf der Oberfläche, wie auf dem Durchschnitt die Gegenden der artt. und vv. radia-tae theils vermöge mässiger Vertiefung theils mittelst röthlicher Färbung und Transparenz hervorheben. Harblase enthält nur wenige Tropfen einer trüben, gelblich-grauen, nicht als Urin anzusprechender Flüssigkeit.— Genitalien virginal, die Ovarien frei von corpp. lutea oder besonders ausgedehnten Follikeln, die Mucosa des Uteruskörpers bis zum ost. inter-lebkaft geröthet, sammtartig locker, aber frei von irgend welchen Auflagerungen. Das Schädeldach ist zart, mit relativ breiter und auch blutreicher Diploë, die gut durchscheinende dura auch über dem Frontallappen nur unvollkommen in Falten abhebbar. Piavenen wenig gefüllt, die Hirnwundungen breit und die Furchen dementsprechend wenig ausgeprägt; die gesammte Hirnsubstanz ist von weicher, mürber Consistenz, blutarm und mit durch reichlichen Flüssigkeitsgehalt spiegelnden Schnittflächen. Dagegen ist eine Dilatation der Ventrikel oder abnorm reichlicher Inhalt derselben nicht vorhanden. Die Sinus sämmtlich nur weich geronnenes Blut führend. —

So weit der makroskopische Befund! Die mikroskopische Untersuchung frischer Präparate von Leber, Nieren, Herz- und Körpermuskeln ergab überall eine feinkörnige Trübung bis zur völligen fettigen Degneration der betreffenden Zellleiber in Form theils vereinzelter, theils in Conglomeraten beisammen liegender Fetttropfen, so dass bei Behandlung mit Osmiumsäure eine Schwarzfärbung eines ziemlich

beträchtlichen Theils der betreffenden Präparate eintrat. Von der Niere und von der Leber, welche letztere von den Gallengängen aus mit blauer, von den Arterien aus mit rother Injectionsmasse gefüllt worden war, wurden Stücken, sowohl von rother, wie auch gelber Farbe in Alkohol und Müller'scher Lösung gehärtet. Die Untersuchung der Niere ergab folgendes: Die Glomerulus-Gefäße sind an manchen Stellen annähernd intact, an anderen sind Ektasien einzelner Schlingen zu beobachten, die von dichtgedrängten Blutkörpern erfüllt sind. Die Epithelien der Glomeruluskapsel sind besonders an der parietalen Wand an einzelnen Stellen trübe und gequollen ohne Veränderung des Kernes. Die aus den Glomerulus-epithel unmittelbar hervorgehenden Parthien der tubuli contorti sind nur in geringer Zahl eine mehr oder weniger kurze Strecke annähernd erhalten. Die Epithelien sind sehr niedrig und klein, wie auch der Querschnitt eines solchen Harnkanälchens eng ist, und macht es gegenüber den voluminösen, fast um die Hälfte des normalen Querschnittes verbreiterten, intensiv erkrankten Drüsenschläuchen der Umgebung den Eindruck, als seien sie stark comprimirt. Ihr Protoplasma enthält hier und da etwas orange gelben Farbstoff, zeigt aber keine auffälligen Veränderungen; ausser diesen verhältnissmäßig wenig veränderten Harnkanälchen sind sowohl im Gebiet der tubuli contorti, wie der Ferrein'schen Pyramiden und der Sammehröhren, die übrigen Parenchymelemente ausnahmslos stark erkrankt; die Zellen sind nur noch mit Mühe von einander abzugrenzen, Kern und Protoplasma sind als solche nicht mehr nachweisbar; der Zellinhalt besteht in dem peripheren Theil aus einer feinkörnigen gering diffus, hier und da stärkere Tinction in Form von Körnern darbietenden Massen, während der basale Theil dem peripheren gegenüber sehr diaphan und an manchen Stellen ganz homogen erscheint. Die Tunica propria der Epithelien ist überall erhalten und besonders an den Schläuchen, die ihr Epithel verloren haben und an Stelle dessen eine dicht gedrängte Blutsäule enthalten, deutlich nachweisbar. Die mit Blut erfüllten Drüs-

schläuche sind stark delatirt.—Die Blutgefässse zeigen besonders in der Rinde eine ziemlich beträchtliche Erweiterung sowohl der Capillaren wie auch der kleinen Arterien.—So dass also kurz gefasst die Erkrankung der Niere sich als eine durchweg parenchymatöse nach der üblichen Nomenclatur darstellte und zwar in Form einer fettigen Degeneration entzündlichen Ursprungs; ob die vorhandenen Blutungen in Folge des verringerten Parenchymdruckes oder durch Erhöhung des Blutdruckes in dem erkrankten Organ oder schliesslich durch Gefässerkrankung entstanden sind, lässt sich wohl kaum entscheiden, wenn auch die combinirte Wirkung des ersten und letztgenannten Faktors bei einer derartigen Erwagung wohl am schwersten in die Wagschale fallen.

Bei der Beschreibung der mikroskopischen Veränderungen der Leber wird es sich vielleicht empfehlen, die Veränderungen des Drüsen-Parenchyms und der Ausführungsgänge einerseits und andererseits des interstitiellen Gewebes und der Gefässe, soweit als thunlich getrennt zu behandeln und zwar einmal an den makroskopisch rothen, weicheren Partien und andrerseits an den gelblich gefärbten resisterenteren. — Die Leberzellen in den ersteren sind ausnahmslos degenerirt und in Conglomerate eines feinkörnigen, pigmenthaltigen, molekulären Detritus verwandelt; an Stelle der Drüsenschläuche findet man demgemäß an einzelnen Stellen cylindrische, in der Form den Drüsenschläuchen entsprechende Conglomerationen von den erwähnten körnigen Massen, an anderen Stellen — und zwar bilden diese die Mehrzahl — ist die Masse offenbar in Folge der mechanischen Insulte, denen die Schnitte bei der Praeparation immer ausgesetzt sind, entweder ganz ausgefallen oder es haften noch hie und da einzelne Bröckel an dem interstitiellen Gerüst an; manche Schollen zeichnen sich durch ihren Reichthum an einem grüngelben körnigen Pigment aus. Diese den makroscopisch rothen Stellen entsprechenden Partieen der Leber gehen allmälig ohne merkbare Grenze in die der gelben Substanz über, indem wieder Leberzellen von bestimmter Contourirung, wenn auch sehr verschiedener Form sich nachweisen lassen;

das Protoplasma derselben ist an einzelnen Stellen stark getrübt und enthält viel Pigment, der Kern tingirt sich schwach; an anderen Stellen zeigt es in seinem Inneren eine Anzahl glänzender, homogener verschieden grosser Lücken, die so scharf abgesetzt erscheinen, als seien sie mit dem Lochmeisel ausgeschlagen, und offenbar den durch Alkohol extrahirten Fettbestandtheilen ihren Ursprung verdanken. Die Kerne zeigen meist einen auffallend hellen Saum in ihrer Peripherie, so dass sie vielmehr aus dem Protoplasmaleib herausgehoben erscheinen als normal. Ferner ist auffällig der Reichthum von Rundzellen in den Leberzellenschläuchen innerhalb des Gebietes der gelben Substanz. Der Kern derselben zeigt die bekannte polymorphe Form, wie man sie in den entzündlichen Infiltrationen zu sehen gewöhnt ist; sie besitzen sehr wenig Protoplasma und sind entschieden zum Theil als ausgewanderte weisse Blutkörper anzusehen; hie und da finden sich im Anschluss an die intraacinösen Capillaren Aulhäufungen von 8 – 10 und mehr Zellen, die aber schon eine bestimmte Structur annehmen, indem der runde Kern spindelförmig erscheint und das Auswachsen der Zellen zu wirklichen Bindegewebskörper andeutet. — Die Ausführungsgänge der einzelnen Drüsengläppchen: Die Gallengänge zeigen ein ganz verändertes Verhalten, sowohl hinsichtlich der Form der sie zusammensetzenden Elemente und ihrer Zahl. Dieselben lassen sich nämlich öfters bis in den acinus hinein und zwar bis in die intermediäre und centrale Zone desselben verfolgen, an einigen Stellen enden sie direkt in der Nähe der vena centralis. In der Peripherie der acini sind dieselben durchweg mit ihren Ausläufern in die Drüsengläppchen hineinragend in sehr grosser Zahl anzutreffen und dichotomische Verästelung lässt sich in vielen Stufen beobachten, bis diese Zweige peripher in einen grösseren Gallengang übergehen. Das Epithel zeigt nur an den grösseren Exemplaren eine annähernd normale cubische Form; an den kleineren dem Centrum der acini am nächsten liegenden und der Zeitfolge nach offenbar zuletzt neugebildeten Gängen ist es unregelmässig polygonal; auch die Stellung der



Zellen zur Längsaxe des Ganges ist verändert während dieselben normal ziemlich constant vertical mit ihrem Längsdurchmesser zur Längsaxe des Ganges stehen, stehen sie in dem vorliegenden Fall schräg oder meist parallel zu derselben, die Kerne sind in ihnen mehr ovoid und langgestreckt oval. Eine Basalmembran ist nur an den anscheinend praeexistenten Gallengängen nachweisbar, ebenso zeigen auch nur diese auf Querschnitten regelmässig ein Lumen. Auffallend ist vor Allem noch die bedeutende Vermehrung der Gallengänge; während normal, nach der Angabe der meisten Histologen, die in ihrer Begrenzung allerdings noch nicht sicher fixirten Gallencapillaren von mehreren acini erst zu einem Gallengang zusammenströmen, und demnach erst mehreren Acinis ein Gallengang zukommt, ist in den vorliegenden Präparaten fast jeder acinus von einem mehr oder weniger dichten Netz dichotomisch sich theilender Gallengänge umgeben. In den macroscopisch rothen Partieen scheinen sie sich in etwas geringerer Zahl vorzufinden als in den gelben, doch ist die Differenz, wenn überhaupt vorhanden, entschieden unbedeutend. — Was die Verbindung der neugebildeten Gallengänge mit den praeexistenten anbetrifft, — ein Verhältniss, das für die Histogenese dieser Neubildung von grossem Werthe ist, — so scheint die in einigen Theilen der ersteren mit Sicherheit nachweisbare, blaue Injectionsmasse für einen solchen Zusammenhang zu sprechen.

Das Verhalten des bindegewebigen Gerüstes der Leber und der darin verlaufenden Blutgefässe ist in dem vorliegenden Fall gleichfalls wesentlich verändert. Das interlobuläre Gewebe zeigt in fast allen Stellen der Leber eine mehr oder minder starke Hyperplasie, die dünnen interlobulären Bindegewebszüge sind stark verbreitet und zeigen Neubildung von Bindegewebe in den verschiedensten Stadien der Entwicklung; an manchen Stellen sind grössere Haufen von mehr runden Zellen mit wenig Protoplasma und einem verhältnismässig grossen Kern und kaum nachweisbarer Intercellularsubstanz; an diese schliessen sich allmählig Uebergänge in spindel-

förmige Zellen mit vermehrter fein fibrillärer Intercellularsubstanz an; letztere nimmt mit dem Auswachsen der betreffenden Zellen zu fixen Bindesubstanzzellen immer mehr zu. Was die Verbreitung dieser Bindegewebsneubildung anbetrifft, so ist sie im wesentlichen interacinös, erstreckt sich jedoch bisweilen in den acinus hinein und zwar dann im Anschluss an einen Gallengang. Ueberhaupt war es bei der Untersuchung von Stücken, in welche keine Injectionsmasse eingedrungen war, nicht zu erkennen, dass die Bindegewebsneubildung in der Regel dem Verlauf der Gallengänge entsprechend sich ausbreitet und nur in deren unmittelbaren Nähe getroffen wird. Diese Eigenthümlichkeit, die unwillkürlich an die Lehre der französischen Forscher*) von der Entstehung der interstitiellen Hepatis im Anschluss an primäre Gallengangsneubildung denken lässt, klärte sich bei der Untersuchung injicirter Stücke auf, indem es nämlich gelang an einzelnen Stellen in dem neugebildeten Gewebe in nächster Nähe eines Gallenganges ein Blutgefäß nachzuweisen. Ueberhaupt ist die Gefässentwickelung in dem neugebildeten Bindegewebe eine ungemein reichliche und zwar handelt es sich hier nicht etwa um Neubildung von Pfortaderverzweigungen sondern wie dies aus der Injection der Leberarterie mit rother Masse hervorgeht um Neubildung kleiner Arterien, welche langgestreckt auch hier und da anastomosiren, in Gestalt weitmaschiger arterieller Capillarnetze das neugebildete Bindegewebe durchsetzen. Die venae centralis scheinen durchweg erweitert, ebenso die ihnen zunächst liegenden Capillaren, zumal in den macroscopisch rothen Partieen.

Resumiren wir noch einmal kurz den ganzen Befund von der Leber, so lässt sich erstens von Seiten des Leberparenchyms eine Erkrankung der gesamten drüsigen Elemente constatiren, die an den Leberzellen mit Zerstörung

*) Gombault u. Charcot: Contribution à l'étude anatomique des différentes formes de la cirrhose du foie: Arch. de physiol. norm. et phathol. 1876 p 463.

Charcot: Leçons sur les maladies du foie et des reins. Paris 1877 p 219.

und fettigen Zerfall, an den Gallengängen mit intensiver Neubildung und beträchtlicher Wucherung abgeschlossen hat und zwar so, dass die Zerstörung der Leberzellen in einzelnen Partieen — den rothen — weiter vorgeschritten war, als in den anderen, — nämlich den gelben —, während die Neubildung der Gallengänge ein annähernd gleichartiges Bild in sämmtlichen untersuchten Präparaten gewinnen lässt. Zweitens von Seiten des interstitiellen Gewebes und der darin verlaufenden Blutgefässen eine Hyperplasie beider Elemente, insofern als das Bindegewebe im Anschluss an jedenfalls neugebildete Gefässen eine beträchtliche Vermehrung erkennen lässt.

Auf den ersten Blick scheinen sich die in der Leber neben einander erkennbaren krankhaften Veränderungen in sofern zu widersprechen, als es sich bei der einen, nämlich derjenigen der Leberzellen um einen regressiven in Nekrose übergehenden Vorgang handelt, während die Veränderungen im interstitiellen Bindegewebe unzweifelhaft als progressiver Natur aufgefasst werden müssen. Die letzteren freilich erklären sich nur, wenn man den ganzen Prozess als einen chronischen auffasst, sind aber ihrerseits auch selbst wieder ein Beweis für diesen langsamem Verlauf, da man ihre Existenz auf keine Art als durch einen Wucherungsprozess erklären kann, dessen Ablauf erfahrungsgemäss nicht etwa nur wenige Stunden, sondern doch mindestens Tage, in der Regel Wochen und Monate beansprucht.

Gehen wir zunächst von der Vorstellung aus, dass die Leberzellen den ersten Angriffspunkt für die fragliche Krankheitsursache ausmachen, so würde auf die Einwirkung des betreffenden virus hin eine Reihe von Veränderungen folgen, welche sich continuirlich und vielleicht auch mit einer gewissen Acuität entwickeln; offenbar sind sie insgesamt regressiver und degenerativer Natur, denn überall zeigen sich in den Leberzellen nur die Bilder körniger Trübung, fettiger Metamorphose und innerer Zerstörung, während von einem Wachsthum der Leberzellen oder gar von einer Proliferation derselben nichts zu erkennen ist. Die Ursache also für diesen

zweifellos feststehenden, degenerativen und schliesslich in Nekrose übergehenden Vorgang der Leberzellen in einer Art von Vergiftung zu suchen liegt nahe genug, ja es erscheint unmöglich einen andern Grund als die Einwirkung eines — vielleicht im vorliegenden Falle ptomainen — Giftes für ihre Destruction zuzulassen, da in allen denjenigen Fällen, in welchen analoge Zerstörungen der Leberzellen in anderen Krankheiten beobachtet worden sind, die Existenz oder die Wirkung eines virus entweder mit Sicherheit, oder doch mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit nachzuweisen ist. Wir erinnern hier nur beiläufig an die Erkrankung der Leberzellen nach Vergiftung mit Arsen., Antimon, Phosphor, mit Säuren, mit Kohlenoxyd, Chloroform etc. und namentlich an ihre Veränderungen beim chronischen Alkoholismus, bei welchem es sich keineswegs allein um fettige Infiltration, sondern vielmehr ausserdem, und in den späteren Stadien der Intoxication vorzugsweise um eine sogenannte fettige Metamorphose oder auch um einen einfachen körnigen Zerfall handelt.*). Dazu kommt, dass in einer ganzen Reihe von Krankheiten zweifellos infectiöser Natur ähnliche degenerative Veränderungen der Leberzellen seit langer Zeit und in vielen Fällen mit Sicherheit constatirt sind, nämlich vor allem in den verschiedenen septisch-pyaemischen Processen, namentlich in den zu dieser Kategorie gehörenden puerperalen Erkrankungen, in der Miliar-tuberculose, dem acuten Gelenkrheumatismus, dem typhus abdominalis, exanthematicus und recurrens, in der variola, scarlatina und den Morbillen, der Diphtheritis, dem Milzbrande dem Rotz etc. Freilich ist grade für die sogenannten Atrophie der Leber eine einheitliche, ja überhaupt eine zuverlässige Ursache bis jetzt nicht nachgewiesen worden, und vielleicht können auch verschiedene Bedingungen in dieser Richtung zu dem erwähnten anatomischen Resultat führen; in dessen spricht doch schon die Thatsache, dass zahlreiche acute

*) Virchow's Archiv für pathol. Anatomie: Ackermann, Th.: Ueber hypertrophische u. atrophische Lebercirrhose. Band 80 S. 91.

Leberatrophien im Anschluss an die Gravidität, das Puerperium oder einen Abort sich entwickelt haben, für die Annahme einer septischen oder doch wenigstens derseptischen ähnlichen Infection und grade unser Fall erscheint in dieser Richtung noch deshalb von besonderem Interesse, weil es sich in ihm um eine ziemlich kurze Zeit vor der Lebererkrankung vorhanden gewesene septische Gangraen des rechten Fusses gehandelt hat.

Gegen diese Annahme würde auch nicht das Fehlen klinischer Erscheinungen als etwaiger Ausdruck einer septischen Infection oder der durch sie bedingten Lebererkrankung zu verwerthen sein; denn einerseits können die funktionellen Störungen in manchen Fällen von Sepsis so geringfügige sein, dass sie der Wahrnehmung des Kranken und des Arztes entgehen, andererseits können sicherlich auch die degenerativen Veränderungen in den Leberzellen so lange latent verlaufen, bis sie eine Höhe erreicht haben, in welcher sie zu einer annähernd completen Einstellung der Leberfunction und damit zu einer Reihe stürmisclier acuter Erscheinungen führen. Unter allen Umständen muss man die Möglichkeit eines chronischen Verlaufes oder richtiger einer langsamem und latenten Vorbereitung der sogenannten Atrophie der Leber zugestehen, da sonst die offenbar auf neoplastischen Vorgängen beruhenden Veränderungen im bindegewebigen Stroma des Organes ganz unverständlich bliebe. Diese Veränderungen müssen aufgefasst werden als Folgen einer Einwirkung der nekrotischen secretorischen Lebersubstanz auf ihre Umgebung; vielleicht schon während ihrer Degeneration, gewiss aber nach ihrer Mortification wirkt sie als fremdartige Substanz, als eine Art Sequester auf das benachbarte Gewebe ein und bedingt in demselben jene bekannten und so allgemein und weit verbreiteten Vorgänge der Bindegewebs-Neubildung, welche in ganz analoger Weise nicht allein bei allen sequestrirenden Entzündungen, sondern auch bei der Entwicklung der sogenannten Pseudomembranen und endlich in allergrösster Ausdehnung bei der Narbenbildung vorkommen. In allen diesen

Fällen handelt es sich um eine Bindegewebsentwickelung, welche anscheinend stets mit einer Gefässneubildung ihren Anfang nimmt und dementsprechend zeigen sich auch in unserem Falle überall da, wo wir grössere Mengen von Bindegewebe entstanden sind, auch eine abnorm grosse Menge arterieller Capillaren, ganz ähnlich, wie bei der Lebercirrhose, für welche das Vorkommen einer ungemein erheblichen Gefässentwicklung im neugebildeten Bindegewebe bekanntlich seit langer Zeit constatirt worden ist.*). Neben dem bedeutenden Gefässreichthum zeigte sich in unserem Falle aber auch die bereits von zahlreichen Beobachtern bei akut atrophischen Lebern nachgewiesenen, wenn auch mehrfach verschieden deuteten neugebildeten Gallenkanäle. Dieselben sind bekanntlich nicht eine Eigenthümlichkeit des neugebildeten Bindegewebes bei der akuten Atrophie, sondern sind anscheinend ausnahmslos in allen Fällen von Bindegewebsneubildung in der Leber vorhanden und von zahlreichen Autoren bei der einfachen Cirrhose,*), der Hepatitis syphilitica, Schnürleber, der Lebertuberkulose, dem chronischen Stauungskiterus und auch in einzelnen Fällen von atrophischer Muskatnusleber nachgewiesen worden. Ueber die Ursache ihrer Entwicklung lässt sich freilich mit Sicherheit ebensowenig etwas angeben, wie über die Neubildung des sie einschliessenden Bindegewebes, denn wenn auch die Thatsache der Bindegewebsneubildung in der Umgebung von Fremdkörpern oder Defecten mit zweifeloser Sicherheit feststeht, so ist doch der Grund für diese Thatsache noch vollkommen unaufgeklärt und jedenfalls durch die Annahme einer Aufhebung der normalen Widerstände als Ursache für ein Auswachsen des normalen Bindegewebes nicht erschöpft, ja vielleicht nicht einmal berührt.

Bleibt somit die Ursache für die Degeneration der Leberzellen zweifelhaft und der Grund für die Neubildung des Bindegewebes und der Gallenkanäle in seinem tieferen Wesen dunkel,

*.) Virchow's Archiv für pathol. Anatomie: Ackermann, Th. Ueber hypertrophische u. atrophische Lebercirrhose. Band 80 S. 391.

so darf doch dies mit Sicherheit angenommen werden, dass die Leberzellen zuerst erkranken und absterben, und dass im Anschluss an die in ihnen ablaufenden Veränderungen auf eine bis jetzt freilich unerklärte Art die Entwicklung des Bindegewebes und der Gallengänge sich einstellt. Die Degeneration der Leberzellen würde daher als der Ausdruck des primären Effectes der Krankheitsursache, die Bindegewebs- und Gallengangsneubildungen dagegen als ein durchaus secundärer und reactiver, nicht zu der eigentlichen Krankheitsursache in direkter Beziehung stehender, sondern nur durch die Veränderung der Leberzellen bedingter Vorgang aufzufassen sein.

In der bisher gegebenen Deutung der vorliegenden Präparate sind eine Anzahl neuer oder vielmehr des Beweises bedürftiger Ansichten ausgesprochen und wird es nötig sein, so weit als möglich eine Begründung hierfür zu erbringen. — Von dem Einwande mancher Autoren, dass die Fälle von sogenannter acuter gelber Leberatrophie, bei denen starke Veränderungen des interstitiellen Gewebes als wesentliche Erscheinungen mit beschrieben wurden, nicht als acute gelbe Leberatrophien anzusprechen sind, darf wohl in dem vorliegenden Falle abgesehen werden, denn wie sollte ein vorher vollkommen gesundes Mädchen von 12 Jahren zu einer chronischen Hepatitis kommen, deren häufigste Ursache im gewöhnlichen Sinne doch der chronische Alkoholismus ist? Ausserdem muss man noch daran aufmerksam machen, dass bei der Benennung und klinischen wie anatomischen Skizzirung des Processus offenbar die im allgemeinen praeponderirende Veränderung: die fettige Degeneration der Leberzellen am meisten imponirt hat und der Name wohl — non minimam partem — nach dem bekannten: „de potiore fit denominatio“ gegeben worden ist. Auch die Annahme ist als gekünstelt und im höchsten Grade unwahrscheinlich entschieden zurückzuweisen, dass eine bereits cirrhotisch veränderte Leber noch von einer akuten Atrophic, als secundärer mehr zufälliger Affection, befallen wird und dass deshalb die cirrhotischen Veränderungen als die Folgeerscheinungen einer primären, chronischer Hepatitis, nicht aber

der secundären, acuten Atrophie aufzufassen sind, eine Deutung, die wenn wir recht berichtet sind von manchen Autoren den zahlreichen publicirten Fällen von chronischer Leberatrophie imputirt wird.

Dafür aber, dass eine Anzahl älterer Beobachter interstitielle Veränderungen, die natürlich nicht immer gleich intensiv zu sein brauchen, gefunden und beschrieben haben, mag ein kurzer Abriss der historischen Daten über akute gelbe Leberatrophie den Beweis zu liefern versuchen:

Robin*) theilt mit, dass die Veränderung bei akuter Leberatrophie in eine Umwandlung der Leberzellen in eine amorphe granulose mit feinen Fetttröpfchen oder grossen Oelkugeln durchsetzte Masse und Neubildung einer gewissen Menge fibro - plastischer Elemente und Bindegewebe bestehen, dieselbe lässt sich nach ihm nicht unter den Begriff einer gewöhnlichen Atrophie bringen, sondern ist eine Veränderung eigner Art. In Anschluss hieran berichtet Fritz**) über einen Fall, der die Erkrankung in den ersten Stadien erkennen liess; an einigen stärker erkrankten Herden schienen ihm die Glisson'schen Scheidewände entschieden vermehrt. An diese Mittheilung schliesst sich eine ähnliche von Kloß***) an deren Sectionsbefund des Interesses wegen vollständig mitgetheilt werden möge: Die Leber war nicht ganz Kindskopf gross, der rechte Lappen 2 — 2½ Zoll der linke ¾ Zoll dick. Auf der Oberfläche des rechten Lappens bemerkte man grössere, rundliche theils abgegrenzte, theils confluirende Substanzanschwellungen, welche sich auch am linken Lappen, jedoch spärlicher vorfanden. Zwischen diesen An-

*) Canstatt's Jahresberichte über die Fortschritte der gesammten Medicin Jahrgang 1857. Bd. II S. 33: Robin, pathol. Anatomie der Leber bei Icterus gravis Gaz. méd. de Paris No. 28 u. 31. 1857.

**) Canstatt's Jahresberichte Jahrgang 1858 Bd. III S 351 Fritz. Note sur un cas d'atrophie jaune du foie sans ictere. Gaz. méd. de Paris 21. 1885.

***) Canstatt's Jahresbericht Jahrgang 1858 S. 351: Kloß, Mittheilungen aus Rokitanskys pathol. anatom. Anstalt; Zeitschrift Wiener Ärzte 47. 1885.

schwellungen war die Lebersubstanz wie collabirt; während die Kapsel über ersteren glatt, glänzend und durchsichtig war, zeigte sie sich den collabirten Stellen entsprechend trübe und verdickt. Bei genauer Untersuchung fand man auch auf den grössseren, erhabenen Stellen wieder kleinere, dunklere Einziehungen. Auf den Durchschnitt erschien die Lebersubstanz in diesen Erhebungen intensiv ikterisch, matsch und leicht zerrißlich. Die Stellen waren genau abgegrenzt, quollen etwas über die Schnittfläche hervor und waren stellenweise von einem dunkelrothen, sehr grobbalkigen Netze durchzogen. Unter dem Mikroskop erkannte man Fettropfen, verschrumpfte und verfettete Leberzellen, Detritus, gelbes Pigment und einzelne rhombische Haematoïdinkristalle. Die Substanz zwischen den weicheren, aufgequolleneren Parthieen retrahirte sich bedeutend und bildete deshalb stellenweise beinahe narbenähnliche Einziehungen der Leberoberfläche. Ihre Farbe war dunkelroth, die Conistenz zähe und derb. Der linke Leberlappen bestand seiner Hauptmasse nach aus diesem dunkelrothen Gewebe, nur erbsengrosse Stellen des vorher erwähnten Aussehens waren in dasselbe eingesprengt; im rechten Leberlappen hingegen war die grösste Ausdehnung nicht viel über Wallnussgrösse. Sie zeigten unter dem Mikroskop theils blutführende theils collabirte Gefässe mit deutlicher Kernwucherung (Bindegewebsentwicklung), die Gallengänge gleichfalls collabirt und endlich in einem faserigen, leicht wollig gekrausten Bindegewebe verschwindend. Von Leberzellen keine Spur. Das Bindegewebe hielt sich meist an die erkennbaren Capillaren, von welchen bedeutende Kernwucherung ausging. An einzelnen Stellen fand sich noch körniges, gelbes Pigment, das deutlich die Reaction des Gallenfarbstoffes gab, ferner Haematoïdencrystalle. Der Hauptsache nach bestanden jedoch die zuletzt genannten Partieen aus jungem, formlosem, im rechten Lappen nur an einzelnen Stellen eine zarte Faserung zeigendem Bindegewebe, während im linken Leberlappen deutliche Züge faserigen Bindegewebes zu erkennen waren.— Nach des Verfassers Meinung gedieh hier der Pro-

zess weiter als es gewöhnlich der Fall ist. Die Entwicklung des embryonalen Bindegewebes innerhalb der collabirten Leberpartieen leitet er von einer gewissen Ernährungsstörung der Leber selbst ab, deren Wesenheit noch unergründet ist.—R i e s *) beschreibt einen Fall, wo sich die Leber bei der Section in geringem Grade verkleinert fand, namentlich abgeplattet, die Oberfläche glatt, die Substanz zum grössten Theil schmutzig-roth verfärbt, inmitten der so gefärbten Grundmasse aber grenzte sich eine gewisse Anzahl umschriebener hellgelber Parenchymmassen ab, die über die übrige Oberfläche etwas prominiren. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich in den gelben Partieen die Zellen mit Fetttröpfchen gefüllt sonst aber in ziemlich normaler Anordnung, dagegen in den rothen Stellen waren dieselben fast ganz in Detritus verwandelt, ausserdem aber fand sich eine beträchtliche Wucherung des Bindegewebes im ganzen Parenchym, die in der rothen Substanz viel weiter vorgerückt war, als in der gelben.—Es fanden sich demnach zwei pathologische Prozesse im Leberparenchym vor, einmal eine Degeneration der Leberzellen, die mit Trübung und Körnchenbildung begann und zum Zerfall in Detritus führte, ferner eine Wucherung von jüngerem Bindegewebe in der Umgebung der kleineren Pfortaderastchen und im bindegewebigen Gerüst der Läppchen. Die beiden sich gegeneinander scharf absetzenden Substanzen des Parenchyms die gelb- und die rothgefärbten unterscheiden sich dadurch, dass sie verschiedene Stadien beider Prozesse enthielten. Verfasser fasst den Fall als einen gleichzeitig in den Leberzellen und im Bindegewebe des Leberparenchyms verlaufenden entzündlichen Prozess auf. Im Anschluss hieran möge noch ein Befund von K l o b **) erwähnt werden, wo ebenfalls neben den feinkörnigen Zerfall oder der albuminösen Infiltration der Leberzellen eine ziemlich beträchtliche Wuche-

*) Canstatt's Jahresberichte 1864 Bd. II S. 320; L. Ries, zwei Fälle von Hepatitis diffusa parenchymatosa et interstitialis.

**) Canstatt's Jahresberichte 1864. Bd. II 320. I. Klob, Zur pathol. Anatomie der Leber; Fall von acuter gelber Leberatrophie. Wiener med. Wochenschrift. Septbr.

rung von Kernen von Seiten des intraacinösen Bindegewebes zu Stande gekommen war; dass sich vorzüglich die Adventitia der Gefäße an diesen Wucherungen betheilige, hebt Kloß noch ausdrücklich hervor. — Die Anfänge einer interstitiellen Bindegewebsentwicklung erwähnen gleichfalls Baader und v. Winiwarter*) — Eppinger**) unterscheidet eine acute und chronische Form, erstere ist charakterisiert durch die schnellere Verkleinerung der Leber und den vollständigen Zerfall der Leberzellen, von denen nirgends eine Spur mehr zu erkennen. Bei der chronischen Form wölben sich die stecknadelkopf bis nussgrossen grüngelben oder chromgelben erkrankten Partieen an der Oberfläche und auf dem Durchschnitt mehr hervor, während der restirende normale Parenchym einsinkt. Die Unterscheidung von rother und gelber Atrophie, die Kloß gemacht hat, verwirft der Verfasser; er schliesst sich vielmehr der Zenker'schen Auffassung an, wonach die rothe Substanz nur ein späteres Stadium des Prozesses darstellt, in dem die Leberzellen bereits total fettig und körnig degenerirt sind. Die Leberzellenschläuche sind hier collabirt, das interstitielle Gewebe tritt deutlicher hervor, die Capillaren sind ektatisch und stärker mit Blut gefüllt. Eppinger findet mit Zenker, dass der Prozess der Zerstörung der acini stets von der Peripherie nach dem Centrum fortschreitet, was vielleicht von der Zufuhr einer deletären Substanz durch den Pfortaderkreislauf herrührt; in Bezug auf die übrigen histolog. Veränderungen schliesst er sich gleichfalls Zenker an. — Lewitzky und Brodowsky***) beschreiben einen Fall, wo der linke Leberlappon besonders verkleinert war, gummiguttartig

*) Virchow u. Hirsch, Jahresberichte 1870 Bd. II. S. 164: Baader, J. u. Winiwarter, A. v. Ein Fall von acuter gelber Leberatrophie. Wiener medicin. Wochenschrift No. 58.

**) Virchow u. Hirsch, Jahresberichte 1875. Bd. I. S. 325. Eppinger Hans., gelbe acute Leberatrophie. Prager Vierteljahrsschrift Bd. I.

***) Virchow u. Hirsch, Jahresberichte 1877 II. 216 Lewitzki u. Brodowski, ein Fall von sog. acuter gelber Leberatrophie. Virchow's Archiv B. 70 S. 421.

gelb, der rechte eher vergrössert vorwiegend dunkelroth mit gelben Stellen darin. Der grösste Theil der rothen Parthieen bestand überwiegend aus Capillaren und das Lumen der Mehrzahl derselben war geringer als das normaler intralobularer Capillaren; die ganze Erkrankung macht den Eindruck eines einfachen Angiomes, nur hin und wieder sind einzelne Gruppen von atrophirten Leberzellen zurückgeblieben. Verfasser sehen diese Capillaren als neugebildete an. An anderen rothen Stellen fanden sich Leberzellen im Zustande trüber Schwelling und beginnender fettiger Degeneration in dem interlobulären Bindegewebe war eine sehr deutliche Wucherung der Gallengänge bemerkbar und das zwischen denselben befindliche Bindegewebe mit lymphoiden Zellen infiltrirt etc. — Die Verfasser suchen den vorliegenden Fall durch die Annahme einer diffusen Leberentzündung zu erklären. — Eine ausführlichere Beschreibung der acuten gelben Leberatrophie sowohl mit Rücksicht auf früher beschriebene, als auch ihm neuerdings erst zur Beobachtung^{*)} gekommener Fälle hat vor kurzem Zenker^{*)} gegeben. Nach seiner Angabe ist die Zahl der Beobachtungen von acuter gelber Leberatrophie eine ziemlich bedeutende, so dass man alle Fälle nur mit grösster Mühe casnistisch zusammenstellen könnte. Er beschreibt selbst 2 neue Fälle und unterscheidet an diesen gelbe und rothe Substanz, beide jedoch sind nach ihm als die verschiedenen Stadien derselben Erkrankung aufzufassen. Oppolzer erwähnt schon beide Substanzen, ebenso Sander, dann beschrieb sie Rokitansky in der gleichen Weise; Degen (Inaug-Dissert. Erlangen 1865) hat beide Substanzen genauer beschrieben, ferner Waldeyer, dann Klebs, letzterer hält die rothe Atrophie jedoch für besondere Erkrankung, die mit der acuten gelben Leberatrophie nichts zu thun hat, während Rindfleisch die rothe Substanz dann wieder als Endstadium der gelben Atrophie anführt. Die Klebs'sche Ansicht

^{*)} Deutsches Archiv für klinische Medicin: F. A. Zenker, zur pathologischen Anatomie der acut. gelben Leberatrophie. Bd. X S. 166.

wird nach Zenker widerlegt: 1) durch das häufige Vorkommen der rothen Substanz bei wirklicher akuter Leberatrophie, d. h. zwischen den gelben Stellen; dabei ist es im allgemeinen gleichgültig und nur von Wichtigkeit für die Intensität und Zeitdauer der Erkrankung, in welchem Raumverhältniss beide Substanzen zu einander stehen; 2) durch Fehlen einer pathologischen Veränderung der Leber, die das Bild der rothen Stellen repräsentirt; 3) durch das mikroscopische Verhalten beider Substanzen, da beide ganz allmählig in einander übergehen. Die gelbe Substanz besteht aus fettig zerfallenen Zellen oder erhaltenen aufgetriebenen, Fett enthaltenden Zellen; manchmal ist das Fett feinmaschig fixirt entsprechend den Leberzellenschläuchen und macht das ganze Bild nach Zenker den Eindruck der Fettinfiltration und nicht den der Fettdegeneration. Die rothe Substanz enthält keine Leberzellen, sondern nur feinfaseriges Gewebe ohne viel Kerne mit Fettkörnchen und mit neugebildeten Kernen, ferner Drüsenschläuchen ähnliche Zellenstränge, die wohl als der Ausdruck regenerativer Vorgänge, nicht aber wie Klebs will als comprimirte Leberzellen zu deuten sind. —

Klebs*) unterscheidet, wie schon erwähnt, gelbe und rothe Atrophic. Die rothen Parthicen bestehen nach ihm aus einem lockigen, schlaffen Bindegewebe, während dasjenige der Glisson'schen Kapsel seine derbe, starre Beschaffenheit behalten hat. In dem ersten sieht man zahlreiche, schmale Spalträume, die mit feinkörnigen Fetttropfen und hier und da Gallenfarbstoffkörnern gefüllt sind. Kerne und Bindegewebe kommen hier nur spärlich und vereinzelt vor. Gefüllte Capillaren sieht man hier nur spärlich. Außerdem ist dieses Gewebe stellenweise ganz regelmässig von verzweigten Zellzügen durchsetzt, die epithelialen Charakter besitzen und durch breite Bindegewebszüge von einander getrennt werden. Auf Schnitten sieht man dieselben bald im Längs-, bald im Querschnitt. Entweder bestehen sie aus einfachen Zellreihen oder man

*) Klebs, Handbuch der Pathol. Anatomie 1869. Seite 419.

nimmt doppelte wahr, die dicht aneinander liegen oder durch einen deutlichen schmalen Zwischenraum getrennt werden. Selten nur sieht man vereinzelte Zellen in das Grundgewebe eingebettet. Alle diese Elemente haben eine polygonale, meist viereckige Gestalt, scharfe Begrenzung, leichtkörnigen im ganzen hellen Inhalt und ziemlich grosse, runde Kerne. Die schlauchförmigen Gebilde enden oftmals mit etwas verdickten kolligen Anschwellungen, in denen die Zellen höher, schmal cylindrisch erscheinen. Das Lumen der Kanäle ist an diesen Stellen und zwar vorzugsweise an der Grenze der früheren Acini, kommen noch Anhäufungen von lymphatischen Rundzellen vor, die in erweiterten Spalträumen des interstitiellen Gewebes liegen. Schlieslich spricht sich Klebs bezüglich dieser Neubildung von Schläuchen und deren Histogenese dahin aus, dass es sich bei den fraglichen Gebilden um Reste der Leberzellenschläuche handle, welche nach dem Zerfall eines grossen Theils des Netzwerkes übrig geblieben sind. — Eine ausführliche Beschreibung eines Falles von Leberatrophie hat neuerdings von Haren-Noman*) gegeben, von der wir folgendes herausheben:

„Die verkleinerte Leber hatte eine glatte, glänzende Kapsel und zeigte äusserlich, namentlich auf der Unterseite sowie auf dem Durchschnitten gelbe Flecke von der Grösse einer Wallnuss, welche über dem rothbraunen Grunde hervorragen, An einzelnen dieser Stellen liess das Mikroskop eine sehr reichliche Wucherung der Parenchymzellen erkennen, die um so kleiner sind, je reichlicher ihre Anzahl, so dass das das intralobuläre Bindegewebe stellenweise nur ganz schmale Lagen bildet. Das Protoplasma dieser Zellen ist feinkörnig getrübt, zeigt nur wenige und kleine Fettkügelchen und sich gut färbende Kerne. An anderen Stellen dieser gelben Flecken haben die Zellen im Gegentheil abgenommen, sind trübe mit undeutlichen Umrissen und im Allgemeinen undeutlich färbbaren

*) Virchow und Hirsch, Jahresberichte v. 1883 II S. 321: Haren-Noman, D. van., Ein Fall von akuter Leberatrophie. Virchow's Archiv XCI, S. 334—345.

Kern. Das intralobuläre Bindegewebe ist hier verbreitert und zeigt ein faseriges trübes Aussehen, aber fast gar keine Zellen. Blutgefäße waren in diesen Leberläppchen nicht zu entdecken, während in denen der ersteren Kategorie noch einzelne wenige Blutzellen enthaltende Gefäße sich fanden. Das interstitielle intralobuläre Bindegewebe zeigte starke Infiltration von Leukozyten, namentlich rings um die Blutgefäße. —

In den eben angeführten Belegen wurde auch die Klebs'sche Ansicht in ihrer früheren Form bezüglich einer Sonderexistenz von gelber und rother Atrophie erwähnt; es scheint nach den Publikationen von Zenker jedoch unnötig noch besonders hierauf einzugehen, da die Ansicht als unzutreffend wohl allgemein aufgegeben ist. — Dass aber die Neubildung von Bindegewebe bei der akuten Leberatrophie häufiger, als man nach dem heutigen Stande dieser Frage vermuten sollte, constatirt worden ist, geht wohl schon aus diesen wenigen Citaten hervor.

Unverhältnismässig jünger als die Beobachtung der Bindegewebseubildung sind die Mittheilungen über Neubildung von epithelialen interacinös liegenden Schläuchen, die in der vorliegenden Arbeit als Gallengänge gedeutet wurden. Diese Auslegung, die wir für den von uns beschriebenen Fall mit voller Entschiedenheit festhalten, bedarf um so mehr des Beweises, als die Ansichten der einzelnen Bearbeiter hierüber noch bis auf den heutigen Tag getheilt sind, und gerade der ausgesprochenen Ansicht am meisten fern stehen. — Die erwähnten spindelförmigen und cylindrischen Zellenschläuche fand Eppinger*) nur an der Grenze der rothen und gelben Substanz, niemals innerhalb der rothen, also vollständig zerfallenen Parthien. Sie enthielten stets ein körniges Protoplasma mit eingelagerten Kernen; waren oft sehr lang, zuweilen lagen sie in 2—3 Reihen neben einander; sie zeigten sich umgeben von sehr zarten, spindelförmigen, mit langen Ausläufern versehenen Zellen, die eine

*) Virchow und Hirsch, Jahresberichte 1875, S. 329: Eppinger, Hans, akute gelbe Leberatrophie. Prager Vierteljahrsschrift Bd. I.

verschieden dicke Begrenzung abgaben. Die Schläuche endigten stumpf oder spitz, im letzteren Falle verloren sie sich in den Spalten zwischen den körnigen Massen und hielten sich auf kurze Strecken an die Capillaren. Eppinger hielt sie anfänglich für Epithelschläuche, nach weiteren Beobachtungen betrachtet er sie aber als eine Bindegewebswucherung, die mit der Adventitia der interlobulären und centralen Venen in Verbindung stehen. Ob dieselben, wie von einigen (Klebs, Waldeyer, Zenker) vermutet wird, als Ausdruck einer Regeneration des Leberparenchym zu betrachten sind, wobei die Zellschläuche durch Seitensprossen mit den noch erhaltenen Gallengängen sich in Verbindung setzen, steht nach ihm noch dahin. — Von dieser Ansicht Eppinger's, dass die jedenfalls mit den von uns hier beschriebenen identischen Zellschläuche aus gewuchertem Bindegewebe zusammengesetzt sind und sich im Anschluss die Venae interlobulares entwickeln, kann man wohl absehen; es stehen sich dann nur noch 2 Ansichten gegenüber, nach deren einer*) — und dieser schliessen wir uns an — es sich um neugebildete Gallengänge handelt, nach der anderen um einen regenerativen Vorgang einleitende Leberzellenwucherungen. Letztere Ansicht stützt sich auf die gewichtigen Namen von Zenker, Klebs und Waldeyer, und sind für diese Autoren die eigenthümliche Form der betreffenden Zellen, die zahlreichen Verbindungen der Schläuche unter einander und ihre den normalen Gallengängen beim ersten Blick so wenig ähnelnden Eigenschaften massgebend gewesen. Man sollte nun allerdings erwarten, dass diese Zellen, deren Entstehung doch jedenfalls auch eine ziemlich langsame ist — denn für eine akute fehlen die Zelltheilungsfiguren in grösserer Menge — doch an einzelnen Stellen wenigstens ein den Mutterzellen ähnelndes Bild darbieten. Klebs scheint diese geringe Aehnlichkeit bei seiner Beschreibung auch aufgefallen zu sein und sucht er dieselbe durch Compression der Schläuche von Seiten der ektasirten Blutgefässen

*) Virchow's Archiv Bd. 80 S. 391: Ackermann, Th., Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose.

und der geblähten und gequollenen Parenchymzellen zu erklären. Stellt man sich von vornherein auf den hier festgehaltenen Standpunkt: Den Verlauf der Leberatrophie als einen chronischen zu betrachten, so ist die Annahme, dass diese Zellstränge neugebildete Gallengänge sind, sehr nahe liegend; haben doch die meisten chronisch verlaufenden Lebererkrankungen eine Wucherung der Gallengänge zur Folge! Sowohl der chronische Alkoholismus, wie die acquirirte Lues, die multiple Adenombildung etc. führen neben den cirrhotischen Leberveränderungen in mehr oder weniger reichem Masse zur Gallengangneubildung. Es scheint eben, wie bereits oben eingehender erörtert worden ist, dass jeder länger dauernde Reiz, der eine Destruction des Leberparenchyms bewirkt, zu einer solchen Neubildung führt; so findet man z. B. oft in der Umgebung von Carcinomknoten gleichfalls zahlreiche Anhäufungen von Gallengängen, deren grosse Zahl es verbietet, sie als eine Conglomeration der primär vorhandenen und nur durch die Atrophie des dazugehörigen Parenchyms einander genäherten Gallengänge aufzufassen. Ueberzeugend für die Entstehung und das Wesen dieser schlauchartigen Neubildungen wäre der Nachweis einer direkten Verbindung dieser Elemente mit den grösseren primären Gallengängen; *) dieser Nachweis wurde in unsererem Falle angestrebt durch eine Iniection der Gallengänge von dem Ductus choledochus resp. Ductus hepatici aus. Der Erfolg war jedoch kein absolut sicherer, in sofern als nur an wenigen Stellen und selbst da eine nicht völlig einwurfsfreie Iniection gelang. —

Da die akute Leberatrophie im allgemeinen nur selten zur Beobachtung gelangt, so versuchten wir der Entscheidung dieser Frage auf experimentellem Wege näher zu treten, zugleich in der Erwartung, einen weiteren Beleg durch diese Experimente für die Priorität der Parenchymerkrankung der Leber gegenüber der secundären sequestrirenden Entzündung des interstitiellen

*) Virchow's Archiv Bd. 80 S. 391. Ackermann, Th. Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose.

Gewebes, wie wir es für den beschriebenen Fall im Anfang postulirt hatten, zu gewinnen. — Schon vor längerer Zeit hat man die Beobachtung gemacht, dass Phosphor bei Thieren einmal in grossen Dosen einen akuten der akuten Leberatrophie ähnlichen Zerfall des Leberparenchyms hervorheben, und in kleineren in gewissen langen Zwischenräumen gegebenen Dosen neben den Parenchymveränderungen eine Wucherung des interstitiellen Gewebes hervorruft. Nach der obigen Deduction über das Zustandekommen der parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen bei der Leberatrophie, zum Theil auch gestützt auf die Mittheilungen „über Phosphorleber“ von Aufrech^t, glaubten wir uns zu der Hoffnung berechtigt, durch eine zweiknötige und vorsichtige Application des Phosphors einmal — und zwar zunächst — eine bis Nekrose gehende Alteration der Leberzellen zu erzeugen und zweitens eine hierauf basirende sequestrirende Entzündung des interstitiellen Gewebes mit Neubildung von bindegewebigen Elementen und Gallengängen. Natürlich war vorauszusehen, dass nur eine Phosphordarreichung, welche zur Alteration und Nekrose nur eines Theils der Leber resp. eines Theiles eines jeden Acinus führte, diese Hoffnung erfüllen konnte, indem eben nur auf diese Weise, während die übrigen Functionen des thierischen Organismus sich annähernd normal abspielten und die Thätigkeit eines grösseren Theiles der Leber fast ungestört von Statten ging, dem Bindegewebe die Möglichkeit gegeben wurde auf diese partielle Nekrose und Destruction der einzelnen acini die vorausgesetzten reaktiven Vorgänge einzuleiten. — Ueber Phosphorintoxication von Kaninchen und die Veränderungen der Leber bei derselben hat neuerdings Aufrech^t*) verschiedene Untersuchungen veröffentlicht, deren Resultate er wesentlich in folgendem Satze zusammenfasst: Durch die Einwirkung des Phosphors oder einer im Blute erzeugten Modification desselben, wird zunächst eine Reihe chemischer

*) Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. XXIII S. 331:
Aufrech^t: Die diffuse Leberentzündung nach Phosphor.

Vorgänge in den Leberzellen angeregt, welche innerhalb des Protoplasma's der Leberzellen zur Bildung von albuminoiden Körnchen und Fetttröpfchen führen, aber keineswegs den Untergang derselben bedingen; denn wenn nicht in Folge der durch den Process bedingten Benachtheiligung des ganzen Körpers der Tod des Individuum eintritt, dann erfolgt eine vollständige Restitution der Leberzellen, welche an deren eigene Thätigkeit geknüpft ist. Wird aber der Phosphor in bestimmten von einander nicht allzuweit abliegenden Zeiträumen immer von Neuem angewendet, dann vermögen die Leberzellen albuminoide Körnchen und Fetttröpfchen nicht mehr aus sich zu produciren, sie bleiben als blasser glänzende Zellen mit deutlichem Kern zurück. Ausserdem aber führt die häufige Anwendung gleich grosser Phosphormengen zu einer Erkrankung des interstitiellen Gewebes. — Durch diese und andere in der Litteratur verstreute Mittheilungen veranlasst stellen wir eine Reihe von Versuchen an, deren Resultate in folgendem mitgetheilt werden mögen. Vorher jedoch noch einiges über die Methode der Phosphorapplication! Im Anfang versuchten wir nach Wegners Angabe Phosphor per os einzuführen und eine Wirkung durch Resorption vom Darm aus zu erzielen. Da jedoch ein Kaninchenmagen zu jeder Zeit ein enorme Menge zu verdauender und nicht zu verdauender Stoffe beherbergt und die Pillen — in dieser Form wurde der Phosphor verabreicht — unter diesen Umständen möglicherweise zum grössten Theil durch den Darm wieder nach Aussem gewandert wären, so wurden die Thiere zwei ev. vier Tage vor der Phosphorapplication einer Hungerkur unterworfen. Nach der Phosphordarreichung erhielten sie wieder Futter und ebenso am folgenden Tage, bis dann wieder der erwähnte Cyclus mit dem Hungern begann. Dass natürlich die Beurtheilung, wieviel Phosphor vom Darm aufgenommen sei, eine sehr mangelhafte war, da ja nach einer 2 oder 4 tägigen Hungerkur der grosse Mengen beherbergende Magen der Kaninchen keineswegs leer war, liegt auf der Hand. Es wurde deshalb bei weiteren Versuchen die von

Aufrecht angegebene Methode der subcutanen Iniection von Phosphor in ol. amygdal. dutec. adoptirt, die aller Nachtheile der Fütterungsmethode bar sowohl eine genaue Dosirung der in den Körper einzuführenden Phosphormenge, als auch eine deutliche Beurtheilung bezüglich der Wirkung gestattet.

Herr Geh. Medizinalrath Ackermann hatte die Güte 3 Praeparate, welche noch von Phosphorversuchen an Kaninchen — die betreffenden Thiere hatten monatelang Phosphorpillen erhalten — vom Jahre 1885 herstammen zur Verfügung zu stellen, schicken wie die Untersuchung dieser Fälle zur Beschreibnung des von uns selbst gewonnenen Materials voraus!

Präparat I.

Die Leberzellen sind etwas stärker granulirt als normal und zeigen besonders in der Pheripherie der acini eine mehr oder minder hochgradige Schwellung. Das Protoplasma enthält hie un da grösse Mengen eines grünlich gelben Farbstoffes und zwar ist dies besonders im centralen Theil der acini bemerkbar. Die Kerne sind an Zahl durchweg vermehrt und die meisten Zellen enthalten deren 2—4, wenn auch karyokinetische Figuren nicht in grösserer Anzahl erkennbar sind. Ferner sind die Zellen in den Centris der Acini an manchen Stellen auffällig verkleinert und atrophisch; diese Erscheinung ist aber offenbar nicht auf die Phosphorwirkung zu beziehen, sondern auf eine mässige Stase des Blutkreislaufes, die sich in einzelnen Parthieen unter dem Bilde circumscripter cavernöser Angiome deutlich zu erkennen giebt. Die intralobulären Gefässe sind in dem centralen Theile der acini erweitert und zeigen eine beginnende bindegewebige Infiltration ihrer Wände, die Venen und Arterien des interlobulären Bindegewebes, scheinen normal zu sein. Die Gallengänge und das interstitielle Gewebe zeigen keine auffälligen Veränderungen.

An Präparat II sind Veränderungen an sämmtlichen Elementen der Leber bemerkbar, und zwar stärker in der peripheren, geringer in der intermediären und am schwächsten in der centralen Zone der einzelnen Acini. Die Parenchymzellen

sind in der Peripherie der acini fast gänzlich atrophirt und erst an der Grenze gegen die intermediäre Zone hin finden sich allmählig Uebergänge zu normal grossen Zellen; dieselben enthalten dann in der Regel mehrere Kerne und relativ wenig Protoplasma. An Stelle der peripher gelegenen Leberzellen finden sich einmal ein stark hyperplastisches Bindegewebe und zweitens zahlreiche offenbar neugebildete Gallengänge. Das erstere zeigt im wesentlichen den Zustand des ausgewachsenen bis zum völlig sclerosirenden Bindegewebe und nur an wenigen Stellen sind Anhäufungen von Rundzellen zu finden. Diese Neubildungserscheinungen erstrecken sich auf das inter- und intraacinöse interstitielle Gewebe bis in die Centren der acini hinein in allmählig abnehmender Intensität und folgen in ihrem Verlauf entweder den Gallengängen oder den Blutgefässen. Die Gallengänge selbst bestehen aus mehr oder weniger regelmässigem kubischen Epithel mit normaler Anordnung und einem centralen Lumen; ob eine tunica propria vorhanden ist, lässt sich nicht mit Sicherheit constatiren. Dem Durchmesser nach sind die einzelnen Gallengänge sehr verschieden, und zwar liegen die schmäleren immer in dem der intermediären Zone des acinus angrenzenden Theile, während die breiteren nach den Glisson'schen Scheidewänden zu und in denselben sich finden. Das Verhalten der Blutgefässe ist wesentlich in den Glisson'schen Scheiden verändert, insofern als eine entschiedene Vermehrung der Capillaren und sclerotische Wucherung ihres Perithels nachzuweisen ist. Die grösseren interacinarischen Pfortaderverzweigungen und Arterien zeigen gleichfalls Verdickung der Adventitia und eine eigenthümliche granulierte Masse zwischen den einzelnen Muskelzellen ihrer Media. Die Intima ist annähernd normal.

Noch stärker sind die eben erwähnten Veränderungen in Präparat III ausgesprochen. Die Leberzellen sind in der äusseren Zone der acini durchweg, in der centralen und intermediären zum Theil atrophisch; eine Anzahl der noch annähernd erhaltenen Zellen zeigt ausser einer auffälligen

Kernwucherung ein normal granulirtes Protoplasma, während ein anderer Theil eine beträchtliche Quellung und eigen-thümliche gleichmässige, fast homogene Trübung sowohl des Protoplasmas wie des Kernes erkennen lässt, ohne dass jedoch das Tinctionsverhalten ein wesentlich verändertes ist. An Stelle der Leberzellen der peripheren acinösen Zone findet sich ein dichtes Netzwerk epithelialer Gänge, die ihrer Structur nach zum Theil den normalen Zellengängen mehr oder weniger nahe kommen, zum Theil auch die schon früher bei Besprechnung der genuinen Leberatrophic erwähnten Eigenthümlichkeiten der Epithelanordnung und Configuration zeigen. Der Beweis ihrer Genese von Gallengängen mit Hülfe der Iniection ist leider nicht zu führen. — Die Neubildung des Bindegewebes, in welchem die Gallengänge verlaufen, gleicht in der Hauptsache der des vorigen Falls, nur sind hier mehrfach die einzelnen Entwickelungsstufen der Granulationszellen zu fixen Bindegewebskörpern in ihren Details zu verfolgen. Die Blutgefässse sind gleichfalls vermehrt und an den Arterien finden sich besonders in der Adventitia derselben die Zeichen einer entzündlichen Infiltration, so dass im Wesentlichen das Resultat der mikroskopischen Untersuchung dieser 3 Präparate eine verschieden stark sich darstellende Erkrankung der Leberzellen in den einzelnen Zonen der acini ergiebt, und zwar so, dass in einer von der peripheren nach der centralen Zone hin abnehmenden Weise an den Leberzellen eine mehr oder weniger deutliche Degeneration oder ein vollständiger Schwund derselben sich constatiren lässt und zweitens eine reactive Hyperplasie der Gallengänge, der Gefässe und des interstitiellen Gewerbes. Bezuglich einer vollständigen Beweisführung über die Genese der Gallengänge ist es nur zu bedauern, dass keines der bisher beschriebenen alle Postulate der vorliegenden Arbeit enthaltenden Präparate von dem ductus choledochus aus initirt ist. —

Diesen Präparaten ist noch ein Fall anzureihen, wo die Veränderungen, wenn auch geringer, so doch immerhin wegen

der gelungenen Iniection der Gallengänge von Interesse für die behandelte Frage sind. Das betreffende Kaninchen wurde einige Monate lang mit kleinen Gaben Phosphor per os und zwar mit Pillen, von denen jede 0,00075 Gr. Phosphor enthielt, gefüttert und am 14.12. 1885 getötet und die Gallengänge vom ductus choledochus aus mit Berlinerblau inieirt. Bei der Untersuchung frischer Präparate zeigten sich die Leberzellen in ihrer Contourirung erhalten, der Zellleib war mit zahlreichen verschieden grossen hellen Kugeln besetzt, von denen die an Zahl geringeren hellglänzenden mit Osmiumsäure schwarz wurden und auf Aetherzusatz verschwanden, während der andere weit grössere Theil als albuminoide Körner, wie Aufrecht sie nennt, sich erweisen. Auf Zusatz von Essigsäure wurden sie aufgehellt und die Zellen liessen dann ausnahmslos einen deutlichen Kern erkennen. Die Untersuchung von gehärteten Stücken ergab Folgendes: Die Leberzellen sind durchweg stark getrübt und zeigen eine ziemlich intensiv dunkle Körnelung; der Kern ist deutlich unterscheidbar, färbt sich aber mit den üblichen Methoden kaum. In der Peripherie der acini sind die Zellen zum Theil sehr stark gequollen und fast homogen getrübt, zum Theil sind sie atrophisch und lieg und da mit orangebraunen Farbstoffkörnern erfüllt. Die Kerne der einzelnen Zellen sind in der Peripherie fast durchweg vermehrt bis zu 3 und 4 in einer Zelle. Die Gallengänge sind entschieden zahlreicher vorhanden als normal, wenn auch die Wucherung nicht in so eclatanter Weise, wie in den beiden vorhergehenden Präparaten hervortritt; in der Peripherie jedes acinus liegen eine Anzahl verzweigter epithelialer Schläuche, die theils das normale cubische Epithel der Gallengänge, theils die langgestreckten parallel mit der Axe des Ganges verlaufenden Zellen mit den längsovalen Kernen zeigen und an einzelnen Stellen die blane Injectionsmasse beherbergen. Die Verbindung dieser schmalen Zellzüge, die nicht inieirt bei oberflächlicher Betrachtung allerdings eine gewisse Ähnlichkeit mit neugebildeten Blutgefäßcapillaren zeigen, scheint an manchen

Stellen durch eine Iniection der sich anschliessenden Gallen-capillaren zwischen den einzelnen Leberzellen gelungen zu sein. Die Iniection erstreckt sich jedoch nie über die periphere Zone des acini hinaus und ist, wie erwähnt, auch nicht in allen Gallengängen eines acinus nachweisbar. Auffälliger noch als die Gallengangneubildung ist die Wucherung des interacinösen Bindegewebes, das sich von der Peripherie aus verschieden weit in den acinus hinein erstreckt und sich in den Glisson'schen Septen wesentlich auf die Peripherie der Gallengänge concentrirt. Es lassen sich wie an den früheren Präparaten auch hier die Wachstumsvorgänge des Bindegewebes von den runden Granulationszellen mit grossen Kernen wenig Intercellularsubstanz bis zu den spindel- und sternförmigen Zellen mit kleinerem Kern und derb fibrillärer Intercellularsubstanz nachweisen. Intensiv ist die Rundzellen-infiltration auch besonders in der Scheide der grossen Gallengänge, so dass oftmals von der eigentlichen Adventitia der Gallengänge wegen der dichten Durchsetzung mit Granulationsgewebe überhaupt nichts nachzuweisen ist. Das Verhalten der Arterien und Venen war kein wesentlich verändertes, von Seiten der Capillaren liess sich eine Vermehrung nicht mit Sicherheit constatiren, da sie völlig collabirt waren und in den Zellenreihen nicht scharf genug hervortraten. Auffallend war noch ein eigenthümliches Verhalten einzelner Parenchymtheile zu dem neugebildeten Bindegewebe, in sofern als Leberzellenschläuche an der Peripherie der acini durch starke Wucherung von Bindegewebe geradezu von dem übrigen Parenchym isoliert in die Glisson'schen Scheidewände hinein scheinbar verschoben waren und bei der regelmässigen Vermehrung der Zellkerne eine gewisse Aehnlichkeit mit Gallengängen hervortreten liessen. — Damit wenden wir uns der Betrachtung einer Reihe von Präparaten zu, die durch die genau aufgezeichnete Menge des verabfolgten Phosphor uns ausser den bisher beschriebenen Veränderungen der Lebergewebzellen auf eine Beurtheilung über die Relation zwischen der Menge des einwirkenden Giftes und der schliesslichen

Organveränderungen gestatten. — Es wurden vom 3.|1. 1886 2 Thiere in 4tägigen Intermissionen, während welcher sie die letzten zwei Tage jedesmal hungerten mit 2 Pillen bis zum 21.|1. gefüttert und vom 21.|1. bis zum 30.|1. mit 4 mal 4 Pillen; am 30.|1. starb das eine Thier, das andere wurde sofort getötet und die Gallengänge von dem ductus choledochus aus incirt. — Der Befund an der Leber des gestorbenen Thieres war etwa folgender: „An frischen Zupfpräparaten waren die schon öfters erwähnten Körnchenbildungen in den Leberzellen sehr ausgesprochen und erwiesen sich die an Grösse und Zahl sehr variirenden Kugeln theils als albuminoide theils als fettige Substanzen. Die Untersuchung gehärteter Präparate ergab eine diffuse Trübung der Leberzellen und bei der Carmintinction eine Verringerung der Farbstoffaufnahme des Kernes; an Stelle eines leicht granulirten Protoplasma's fanden sich in der Contourirung allerdings den normalen Leberzellen entsprechende getrübte, Gebilde, in denen der Kern durch sein stark glänzendes Aussehen deutlich hervortrat.

Ausserdem enthielt das Protoplasma noch zahlreiche scharf umschriebene homogene Lücken, die offenbar den Fettkörnchen und albuminoiden Körpern des frischen Präparates entsprachen. In den Glisson'schen Scheiden, welche nur eine geringe und mehr circumscripte kleinzelige Infiltration zeigten, lagen eine Anzahl vielverzweigter eigenthümlicher Gebilde, die in ihrem Verlauf aus langgestreckten endothelähnlichen Zellen mit langovalem Kern bestehen und sehr schmal sind, während die Vereinigungspunkte mehrerer solcher Gänge relativ breit und voluminös erscheinen; diese schmalen Stränge erstrecken sich in die periphere Zone der acini hinein und enden unmerklich zwischen den Leberzellen. Die Breite derselben entspricht ungefähr dem drei- bis vierfachen Volumen von collabirten Blutgefäßscapillaren und sehen überhaupt die schmaleren Stränge den Capillaren sehr ähnlich, so dass oft nur ihre direkte Verbindung mit breiteren Strängen vor einer Verwechselung in diesem Sinne schützt; die grösseren Gänge bestehen aus kürzeren den Epithelien der normalen Gallengänge

sehr nahe kommenden Zellen mit ovalem Kern und mehr schräger und senkrechter Anordnung der Zellen zu der Längsrichtung des Ganges, während die der schmalen Gänge vollkommen parallel mit der Längsrichtung verlaufen. Da der Uebergang und die Verbindung dieser einzelnen Gänge mit solchen von grösserem Querschnitt und aus normalen Epithelzellen bestehenden, und ferner die entschieden epithelialen Natur der Zellen eine Deutung dieser Gebilde als Blutgefässse verbietet, so bleibt nur übrig, sie als neugebildete Gallengänge aufzufassen. Ein Lumen war an den wenigsten der Zellstränge nachzuweisen. — Das Verhalten der Gefässe in den Glisson'schen Scheiden ist kein auffallend verändertes. Dagegen zeigen die intralobulären Capillaren die ersten Anfänge multipler Cavernombildung in den verschiedensten Theilen der Leber — Aehnlich ist der mikroskopische Befund der Leber des getöteten Thieres; die Parenchymzellen sind gleichfalls verändert, wenn auch nicht so intensiv, wie an dem vorigen Präparat. In der Peripherie der acini sind ferner die gleichen Zellstränge zu beobachten und lassen dieselben an zahlreichen Stellen eine deutliche Iniection erkennen. Beziiglich der Iniection müssen wir noch bemerken, dass sehr häufig neben einer Iniection des Lumens eines Gallengangs die blaue Masse sich auch noch zwischen der eigentlichen Innenwand und den Epithelzellen verbreitet hatte und die letzteren auf eine mehr oder weniger kurze Strecke hin von der ersteren abgehoben hatte.

Da die Veränderungen nach der Applikation des Phosphors per os verhältnissmässig gering waren und man nicht genau die Dosis des vom Organismus wirklich aufgenommenen Phosphors angeben konnte, so wurden die Aufrecht'schen subcutanen Iniectionen versucht, die einerseits wohl den Vortheil einer genauen Dosirung und Beurtheilung haben, anderntheils aber in Folge ihrer sehr intensiven Wirkung vermöge der raschen und vollkommenen Resorption, eine ungemeine Vorsicht in der Applikation bezüglich der Höhe erheischen, wenn man ein Thier längere Zeit diesen Versuchen erhalten will. Von

den zahlreichen (15) Kaninchen, die verwendet wurden, starben die grössere Anzahl innerhalb der ersten 5-8 Tage der Phosphorapplikation, trotzdem wir nur 0,0015 täglich oder 2tätig und später sogar nur 0,00075 inicirten.

Vom 10.|2. 86 wurden 2 Thieren täglich 0,0015 Phosphor in der früher erwähnten Oellösung eingespritzt und es starb davon das eine schon am 12.|2., das andere wurde am 18.|2. wegen bedenklicher Symptome behufs einer Iniection getötet. Die Leber des gestorbenen Thieres zeigte im wesentlichen die Erscheinungen einer parenchymatösen Entzündung resp. Degeneration, die Zellen an gehärteten Praeparaten erschienen an zahlreichen Stellen etwas geblättert, an andern etwas atrophisch und dabei mehr oder weniger eigenthümlich hell, als ob sie zum Theil Luft enthielten; bei genauerem Zusehen liess sich innerhalb dieser Räume ein feines Reticulum aus granulirten Fäden nachweisen, welches die hellen Räume enthielt und bei seiner Zartheit bei schwacher Vergrösserung und zahlreichen hellen Räumen ein Uebersehen erklärlich machte. Die hellen Räume entsprachen am frischen Präparat den schon oft erwähnten albuminoiden Körnern und Fetttröpfchen, die die Leberzellen auf Anregung des chemisch nutritiven Reizes producirten, der durch den Phosphor ausgelöst wurde. In den Kernen war auffällig eine Verringerung der chromatophoren Substanz, so dass nicht das Kerngerüst mit den darin suspendirten Kernkörperchen bei der Färbung sich vor der übrigen Kernsubstanz deutlich herauhob, sondern der Kern sich mehr als ein bläschenförmiges Gcbilde mit scharf abgesetzter intensiv gefärbter Umgrenzung darstellte. An dem interstitiellen Gewebe, den Gallengängen und den Blutgefässen, waren keine erwähnenswerthen Veränderungen zu beobachten. — Die Leber des zweiten Thieres, welches noch $6 > 0,0015$ eingespritzt erhielt, wurde vom ductus choledochus aus mit Berlinerblau inicirt und in Alkohol gehärtet. Die Leberzellen zeigten sich weniger gequollen als gleichmässig getrübt und von scharfer Contourirung. Die Kerne waren vermehrt bis auf 3 und 4 in einer Zelle und zwar in einer von der Peripherie nach

dem Centrum abnehmenden Menge. Das Tinctionsvermögen war bei einem annähernd normalen Kerngerüst nicht wesentlich verrängert. Die Gallengänge und Gallencapillaren sind zum Theil sehr gut und völlig einwurffrei initirt und zeigen ein normales Verhalten. Die Glisson'schen Scheiden bieten an zahlreichen Stellen in der Gegend der Gallengänge eine dichte Zellinfiltration von runden und spindelförmigen Zellen mit spärlicher Intercellularsubstanz dar; an manchen Stellen ist auch ein schmaler Saum der peripheren Zone der acini in Infiltration mit eingezogen. Die intralobulären Gefässe sind durchgehend etwas erweitert und enthalten eine grössere Zahl von Leukocyten mit polymorphem Kern. Die Gefässe der Glisson'schen Scheiden scheinen nicht besonders verändert. — An diese Versuche schliessen sich noch eine grössere Anzahl an, die ohne besondere Resultate verliefen, da die Thiere in der Regel schon nach kurzer Zeit starben. Nur ein Präparat — das betreffende Thier hatte 7 mal 0,0015 Phosphor in zweitägigen Pausen subcutan erhalten — zeigte eine interessante Erscheinung sehr instructiv, nämlich eine Wucherung der Leberzellen auf dem Wege der indirekten Kerntheilung. Es fanden sich fast sämmtliche Stadien der Karyokinese ausgeprägt: von der Knäuelform bis zur völlig entwickelten Zweittheilung des Kernes wie auch des Protoplasmas. Von Kernfiguren, die auf eine mehrfache Zelltheilung schliessen lassen, ist uns trotz aller Sorgfalt nur eine dreistralige Aequatorialplatte zu Gesicht gekommen. Am häufigsten von allen Kernfiguren überhaupt war die Knäufiugur zu finden, eine Form, welche das erste und gleichsam indifferente Stadium der Mitose repräsentirt, insofern man ihr noch nicht ansehen kann, wieviel Kernindividuen sie schliesslich produciren wird. Die einzelnen Fäden und Schleiten derselben traten durch Carmin oder Hämatoxylin intensiv gefärbt im Contrast zu dem schmalen hellen Protoplasmasaum plastisch hervor und zeigten zum Theil eine fast vollkommen runde, zum Theil eine mehr polygonale Begrenzung; die verschiedene Sättigung der einzelnen Theile der Knäufiugur mit dem

Farbstoff liess sich durch die ungleichmässige an manchen Stellen — besonders den vorspringenden Kanten — dichtere Verfilzung der Chromatinfäden leicht erklären. Ausser diesen Knäuelfiguren, die vor der präparatischen Härtung noch offenbar lebensfrischen Zellen angehören, finden sich eine Anzahl grosser auffallend blasser Leberzellen, die eine schwache diffuse Körnelung und spärlich eingestreute intensiv gefärbte, hie und noch fadige Chromatinbröckel erkennen lassen, und bei denen man wohl nicht fehl geht, wenn man sie als in der Karyokinese — und zwar in der Knäuelfigur — befindliche Leberzellen auffasst, welche durch die weitere Einwirkung des Phosphor mitten in der Bethärtigung ihrer formativen Energie der Nekrose verfielen. — Das nächste Stadium der Mitose, welches aus der indifferenten Knäuelform sich entwickelt, lässt sich häufiger als einfache Kernplatte beobachten nur einige wenige Zellen lassen von ihr ausgehend, eine deutliche achromatische Spindel erkennen. In der Häufigkeit des Vorkommens steht die Kernfigur der Aequatorialplatte der der Knäuelform sehr nahe. Die weitere Theilung dieser Kernplatte und das Auseinanderweichen derselben nach den Zellpolen zu ist gleichfalls recht anschaulich nachzuweisen und selbst die feinen von Kernplatte zu Kernplatte ziehenden achromatischen Verbindungsfäden, deren gute Darstellung doch meist eine subtilere Härtungsmethode als die mit absolutem Alkohol erfordert, sind öfters vollkommen deutlich sichtbar.

An manchen Präparaten wird die Aufsuchung dieser achromatischen Fäden dadurch sehr erleichtert, dass ihnen noch vereinzelte zum Theil kurzfädige Chromatinbröckel anhaften und verleidet dieses Bild ganz unwillkürlich zu der Annahme, dass die Kernplatte im weiteren Verlaufe des mitotischen Prozesses durch eine von den Zellpolen (Polkörperchen), wie magnetisch einwirkende Kraft auseinander gezogen wird und an den achromatischen Fäden einzelne Schleifen von Chromatinsubstanz, während sie an den Glasfäden, wie Perlen an ihren Schnüren, entlang gleiten, haften

bleiben. — Das Endstadium: die vollendete Kerntheilung und beginnende Einschnürung des Protoplasma's findet sich in den Präparaten weniger häufig. Was überhaupt das Verhalten des Protoplasma's bei der Karyokinese im Vergleich zu dem in den normalen Leberzellen anbetrifft, so lässt sich eine active Beteiligung hauptsächlich darin constatiren, dass es einmal nur noch das äussere Drittel der Zelle ausfüllt und dass in dieser Zone die ziemlich grobe Granulirung der normalen Leberzellen einer ungemein feinen Körnelung, die fast ein homogenes Gepräge zeigt, Platz gemacht hat. Ob letztere entweder als mechanische Folge der Raumbeengung bei der Zunahme der Kernsubstanz während der Mitose aufzufassen oder auf eine chemische Umlagerung — was wahrscheinlicher ist — der protoplasmatischen Molecule zurückzuführen ist, lässt sich vor der Hand natürlich nicht entscheiden. — In Theilung begriffene Zellen lassen sich in sämmtlichen untersuchten Theilen der Leber in grosser Menge nachweisen; besonders zahlreich finden sie sich in der Peripherie der acini resp. in der intermediären Zone, wo oft 2—3 in Mitose begriffene Zellen unmittelbar an einander liegen. Die periphere Zone der acini nimmt jedoch ausser durch diesen Reichthum an Kernfiguren noch besonders dadurch unser Interesse in Anspruch, dass ganz regelmässig ihre äusserste, oft auch noch die sich anschliessende Zellschicht auffällige Degenerationserscheinungen constatiren lässt, die in einer eigenthümlichen diffusen Trübung und Quellung des Protoplasma's sich zu erkennen geben, während die Kerne unter Wahrung ihrer Individualität gegenüber dem Protoplasma die ihnen eigenthümliche Struktur so sehr verändert haben, dass sie nur noch als hie und da etwas stärker aufgetragene Schatten ihres eigenen Ichs erscheinen. — Die Neubildung von Bindegewebe, welche noch in den ersten Stadien sich befindet, ist stets auf diese degenerirten Parthien des Leberparenchyms und somit auf die Peripherie der acini beschränkt. Für ein gleiches Dependenzverhältniss zwischen Bindegewebesneubildung

und Leberzellenzerstörung sprechen übrigens auch noch die wenigen innerhalb der acini erkrankten Parthieen.

Im weiteren Verlauf der Versuche wurden drei kräftige Thiere vom 7.5 bis 23.7. 86 mit Phosphor behandelt und zwar erhielten 2 davon je 0,028 und 1 (das kräftigste) 0,049 Phosphor eingespritzt. Die beiden den ersten starben plötzlich und konnte die Injection der Gallengänge nicht vorgenommen werden, dagegen wurden die Gallengänge des letzten Thieres mit Berl. blau iniciert. Gehen wir zur Beschreibung der einzelnen Präparate über, so zeigen die Schritte des zuerst gestorbenen Thieres eine Summe von Veränderungen wie sie zum Theil an den ersten 3 beschriebenen Fällen sich constatiren liessen: Die Parenchymzellen sind theilweise auffallend verschmälert bis auf $\frac{1}{3}$ und weniger ihres Volumens und zwar besonders in der äusseren Zone der acini, atrophirt theilweise sind sie völlig zu einer körnigen Masse zerfallen. An Stelle derselbe finden sich ein derbes mehr oder weniger zellreiches fibrilläres Bindegewebe, dessen Verhalten zum Parenchym am ehesten sich noch mit der diffusen Bindegewebsentwicklung bei Hepatitis syphilitica congenita vergleichen lässt. Diese Neubildung bindegewebiger Substanz, die, besonders innerhalb der acini, intensiver als in sämmtlichen bisher beschriebenen Präparaten sich darstellt, hat auf Kosten des Parenchyms zu einer beträchtlichen Verbreiterung der primären Glisson'schen Scheidewände geführt; innerhalb der voluminösen Bindegewebsstränge liegen die Gefäße und Gallengänge eingebettet, die beide eine Zunahme ihrer Zahl und zweitens auch Veränderungen ihres Baues und typographischen Verhaltens erkennen lassen. Die Gallengänge sind nämlich zahlreich verzweigt und lassen sich in die acini bis in deren mittlere Zone stets von derbem Bindegewebe umgeben verfolgen; das Verhalten der Epithelien der schmäleren Zellengänge entspricht völlig dem der schon früher beschriebenen sowohl in der Configuration, wie auch in der Auffassung der Zellen. Die breiteren, den normalen Gallengängen entsprechenden Canäle zeigen ziemlich regelmässig eine dichte Infil-

tration ihrer Scheide. Die Blutgefässse, welche das Bindegewebe in vermehrter Zahl durchziehen, lassen an den Capillaren und den Centralvenen eine sclerotische Verdickung erkennen, während die grösseren Venen und Arterien keine Veränderungen zeigen. Die beiden anderen Präparate geben einen ganz ähnlichen Befund, wie die eben beschriebenen und das eine von ihnen zeigt eine wohlgelungene Iniection der an Zahl anscheinlich vermehrten Gallengänge und ist demnach durch dieses Präparat der Beweis für den vorausgesetzten Zusammenhang der neugebildeten Canäle mit den Gallen-capillaren und dem Leberparenchym geliefert. — Rekapituliren wir am Schluss die wichtigsten Ergebnisse der angestellten Experimente, so finden wir, dass der Phosphor durch grosse rasch hinter einander gegebenen Dosen eine akute Degeneration des Leberparenchyms mit regelmässig letalem Ausgang hervorruft, durch kleinere in längeren Zwischenpausen gegebene Mengen dagegen einmal bei schwächster, dafür aber oft sich wiederholender Einwirkung einen Reiz auf Leberzellen ausübt, der anfänglich eine lebhafte Proliferation hervorruft, bei längerer Einwirkung hinwieder eine Nekrose und Destruction der Leberzellen bewirkt, die ihrerseits erstens von einer Verbreitung der Nekrose entsprechenden reactiven Bindegewebs- und Gefässneubildung und zweitens von einer Wucherung der Gallengänge gefolgt ist. Unsere anfänglich ausgesprochenen Erwartungen bezüglich der Thierversuche haben sich denn sonach nicht nur erfüllt, sondern sind sogar noch übertroffen worden, wie z. B. durch den Befund in Proliferation begriffener Leberzellen auf dem Wege der indirekten Kerntheilung, ein Vorgang, der bis jetzt, soviel uns bekannt ist, auf die Einwirkung chemischer Reize hin in der Leber noch nicht zur Beobachtung gekommen ist. —

Aus diesen Thierversuchen mit Phosphor geht jedoch ferner auch noch hervor, dass für das Zustandekommen der einzelnen anatomischen Processe in der Leber die Widerstands-

kraft des Organismus der betreffenden Versuchsthiere die eingehendste Beachtung verdient; so sehen wir an dem einen Thiere, welches sehr kräftig und gesund schien, trotz der Iniection von 0,049 Phosphor eine verhältnissmässig geringe Reaction, wenn wir sie in Vergleich stellen zu der von einem anderen Thier, welches nur 0,028 gr. Phosphor erhielt und trotzdem in jeder Beziehung weit hochgradigere Veränderungen der einzelnen Leberbestandtheile erkennen liess. Ebenso war wiederum die Reaction des Thieres, dessen Leber die zahlreichen Proliferationserscheinungen der Drüsenzellen darbot, eine viel geringere als des mit ihm zugleich mit Phosphor behandelten Thieres, denn letzteres starb nach 2 Iniectionen und zeigte diffuse Degeneration der Leberzellen, während sich in der Leber des ersten nur an wenigen Stellen regressive Veränderungen nachweisen liessen.

Werten wir schliesslich, gestützt auf die Ergebnisse des im Anfange beschriebenen Falles und der Thierexperimente auf die sog. acut gelbe oder rothe Leberatrophie noch einmal einen Blick zurück, so glauben wir zunächst einige Belege gegen die Berechtigung einer derartigen Benennung der in Frage stehenden Aeffection erbracht zu haben; auch bei der Nomenclatur der pathologischen Veränderungen der Leber würde es sich empfehlen den in jeder Beziehung richtigeren Ausdruck Hepatitis seine volle Geltung zu verschaffen; auf diese Weise würde der Process durch die weiteren Bezeichnungen acuta oder chronica parenchymatoso oder interstitialis, oder schliesslich diffusa pathologisch anatomisch eine greifbare scharf abgegrenzte Gestalt gewinnen. —

Was weiterhin noch das Zustandekommen der Leberveränderung des zur Section gelangten Falles anbetrifft, so glauben wir nach dem Ergebniss der Untersuchung die macroscopisch gelben Stellen als diejenigen ansprechen zu dürfen, deren Parenchym primär in Folge der Einwirkung des fraglichen Virus der Nekrose verfiel und dadurch die reactive Hyperplasie des Bindegewebes und der Gallengänge ins Leben rief. Ob nun die Veränderungen wie wir sie in den rothen offen-

bar nicht lange Zeit vor dem exitus letalis erkrankten Stellen finden, als die Folge einer abermaligen Inundation des Organismus mit einem — vielleicht irgendwo retinirten und plötzlich wieder in die Blutbahn gelangten — Gift oder — was auch möglich — als die Folge des Ausfalles der bei der ersten Attacke zerstörten Parenchymelemente der Leber anzusehen sind, muss in suspenso gelassen werden. Jedenfalls haben die Thierversuche es höchstwahrscheinlich gemacht, dass auch die bei der Leberatrophie beobachteten eigenthümlichen Schläuche als neugebildete Gallengänge anzusprechen sind.

Zum Schluss dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Geheimrath Prof. Dr. Ackermann für die Ueberlassung des Stoffes, sowie für seine überaus gütige und freundliche Unterstützung, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.



Lebenslauf.

Verfasser, Max Dinkler, geb. am 27. April 1863 in Koenigsee (Schwarzburg-Rudolstadt) erhielt seine wissenschaftliche Vorbildung auf dem Gymnasium zu Arnstadt, welches er nach 7 jährigem Besuch am 22. März 1882 mit dem Zeugniss der Reife verliess, um in Erlangen Medicin zu studiren; daselbst genügte er seiner Militairpflicht und bestand in Jena am 19 Februar 1884 das tentamen physicum. Er besuchte dann noch die Universitäten Heidelberg und Halle, wo er das rigorosum am 4. November 1886 bestand und sich der Staatsprüfung unterzog.

Während seiner Studienzeit hörte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

In Erlangen:

v. Gerlach, L. Gerlach, Gordian, Fischer
Lommel, Selenka.

In Jena:

Bardelaben, Geuther, Häckel, Hertwig,
W. Müller, Preyer, Ried, Schäffer, B. S. Schultzze

In Heidelberg:

Arnold, Becker, Cperny, Erb, Kehrer,
Lossen, Mommsen.

In Halle:

Ackermann, Bunge, Graefe, Harnack
Hitzig, Lesler, Oberst, Olshausen, Pot,
Schwartz, Schwarz, v. Volkmann, Weber.

Allen diesen Herren fühlt er sich zu herzlichem Danke verpflichtet.

THESEN.

I.

Die Lähmung der geraden Heber und Senker des Auges lässt sich durch Vornähmung des gelähmten Muskels beseitigen.

II.

Die Lähmung des m. obliqu. sup. und inferior lässt sich durch Tenotomie des m. rectus superior beziehentlich inferior des gesunden Auges corrigen.



15261

1961