



Ueber

Leberveränderungen nach Unterbindung

des

Ductus choledochus.



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der veterinär-medicinischen

Doktorwürde

der Hohen medicinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludewigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Wilfried Lellmann

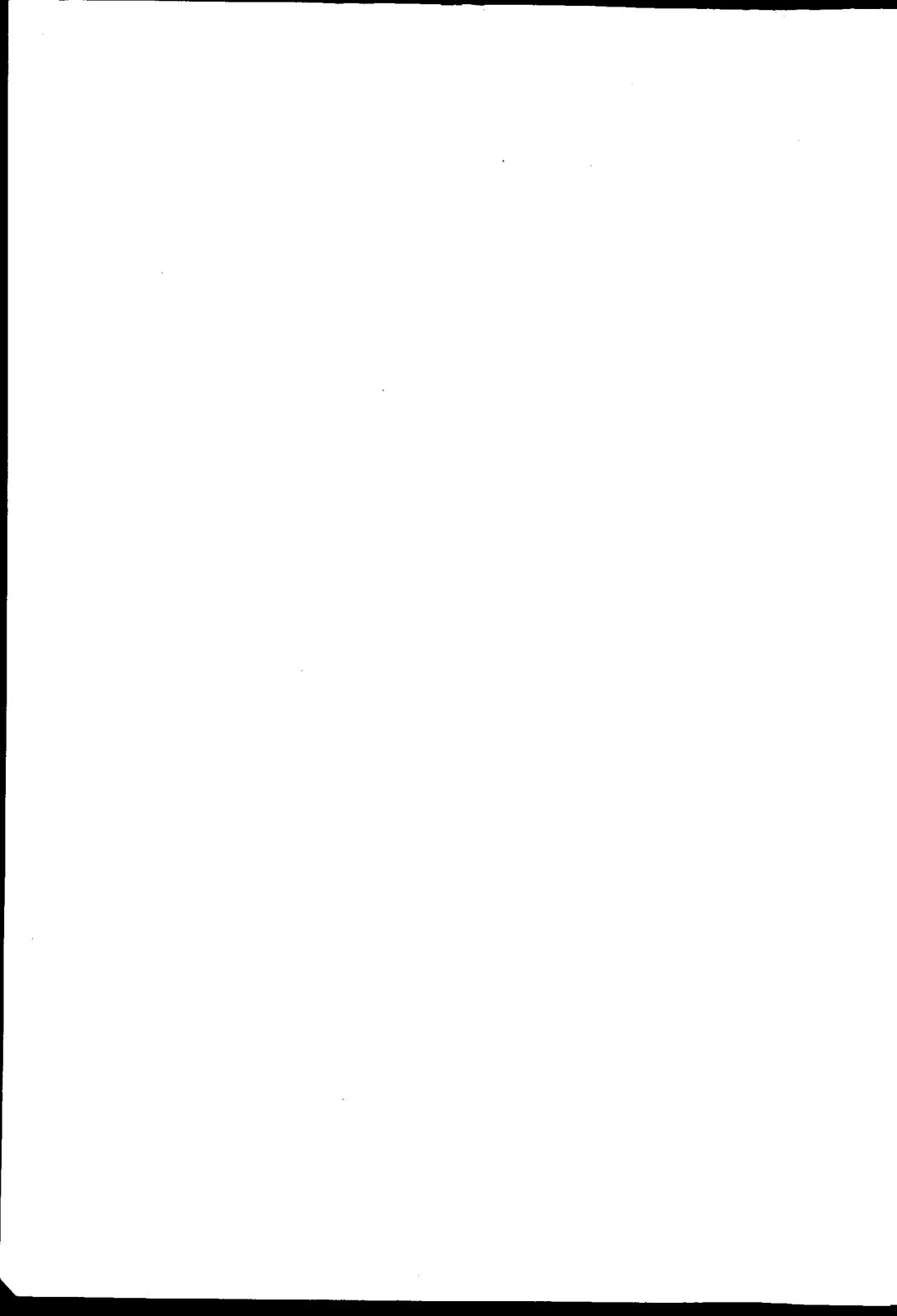
Thierarzt aus New-York.



Giessen 1893.

Curt von Münchow, Universitäts-Druckerei.





Die sehr umfangreiche Litteratur über die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus ergibt nur bezüglich dreier Punkte eine allgemeine Uebereinstimmung. Fast alle Autoren haben eine Vermehrung des interlobulären und intralobulären Bindegewebes, eine Wucherung der kleineren Gallengänge und die Bildung eigenthümlicher, nekrotischer Herde konstatiren können. Bezüglich der Bedeutung und Entstehungsweise dieser Veränderungen stösst man beim Durchlesen der Litteratur aber auf sehr widerspruchsvolle Angaben. Es erscheint daher eine übersichtliche Zusammenstellung der Litteratur von Charcot's und Gombault's Versuchen an, zu Anfang dieser Arbeit wünschenswerth. Auf die Resultate von H. Mayer, Wickham Legg und einigen Anderen, welche vor Charcot ihre Versuche anstellten, braucht hier nicht eingegangen zu werden, da jene die nekrotischen Herde nicht besprochen und auch wohl nicht erkannt haben.

Charcot und Gombault,¹⁾ welche die Unterbindung des Ductus choledochus an Meerschweinchen ausführten, beobachteten jene Nekrosen zuerst. Indess untersuchten diese beiden Autoren hauptsächlich die nach der Operation entstehende Lebercirrhose und behaupteten, dass dieselbe biliären Ursprungs sei; sie bezeichneten jene als „Cirrhose d'origine biliaire“.

Charcot und Gombault sind der Ansicht, dass zunächst durch die Gallenstauung eine Wucherung der Gallengangsepithelien entstehe, welcher sich alsbald eine Proliferation des die Gallengänge umgebenden Bindegewebes anschliesse,

¹⁾ Arch. de Physiol. norm. et pathol. 2 Ser. III. 1876.

welche dann auf das interstitielle Gewebe übergreife. Die nekrotischen Herde hält Charcot mehr für nebensächlich, erklärt aber, dass dieselben in Folge Berstung feinsten Gallengänge entstanden. Die Herde selbst denkt er sich derartig entstanden, dass die Leberzellen ausgefallen und das übrig gebliebene Reticulum einfach das regelmässige Netz der Blutcapillaren darstelle. Den Untergang der Leberzellen lässt Charcot hauptsächlich durch Atrophie vor sich gehen, die nach seiner Meinung durch den Wachstumsdruck des neugebildeten Bindegewebes zu Stande kommt.

Der Uebersicht halber mögen hier kurz die mikroskopischen Befunde von den Lebern zweier Versuchsthiere Charcot's, von denen das eine fünf Tage post operationem, das andere sechs Tage nach Anlegung der Ligatur einging, wiedergegeben werden.

In dem ersten Falle waren die Gallengänge erweitert; ihr Epithel war erhalten, die Blutgefässe normal, das ziemlich reichlich neugebildete Bindegewebe mit Rundzellen infiltrirt. Die Leberzellreihen waren regelmässig, fettige Degeneration nicht vorhanden. Hin und wieder begegnete man kleinen Haufen von Leucocyten, welche in den intralobulären Capillaren lagen. In der Mitte der letzteren sah man Leberzellen in hyaliner Degeneration.

Bei dem zweiten Versuchsthier fanden sich die Gallengänge erweitert, ihr Epithel intact, die Blutgefässe normal. Das Bindegewebe um die Gallengänge war etwas verbreitert, das interstitielle Bindegewebe stark proliferirt und fibrillär. Einige Centralvenen waren dilatirt und enthielten reichlich Leucocyten, in den radiären Capillaren keine rothen Blutkörperchen. Die Leberzellen waren nicht fettig degenerirt. In der Peripherie der Lobuli sah man zahlreiche Leucocyten, ausserdem reichlich braune Flecken.

Die Arbeit Chambard's¹⁾ bringt eine ausführliche Beschreibung der verschiedenen Veränderungen der Leber

¹⁾ Arch. de Physiol. norm. et pathol. 2. S. IV 1877.

nach Unterbindung des Ductus choledochus; doch bringt dieser Autor dieselben in keine engere Beziehung untereinander. Chambard legt aber ein grosses Gewicht auf die nekrotischen Herde und spricht die Vermuthung aus, dass bei dem Entstehen derselben eigenthümliche Arterienlaesionen eine Rolle spielten.

Die nekrotischen Herde, welche Chambard bei Meerschweinchen schon drei Tage nach der Operation fand, beschreibt er als taches claires (helle Stellen) und ist über dieselben anderer Ansicht, als Charcot und Gombault, indem er behauptet, dass das in jenen Herden sich vorfindende Maschenwerk nicht einfach als das regelmässige Capillarnetz, sondern vielmehr als die Cuticularzonen der veränderten oder zum Theil vernichteten Leberzellen zu betrachten sei. An den die Nekrosen begrenzenden Leberzellen beobachtete Chambard keine Veränderung. Gallengangsneubildung und Bindegewebswucherung beobachtete Chambard ebenfalls; erstere geht nach ihm nur von den präexistirenden Gängen aus. Es sei hier noch kurz eines Versuches von Chambard gedacht. Derselbe untersuchte nämlich die Einwirkung der Galle auf frisch präparirte Leberzellen und fand an letzteren nach 48 Stunden folgende Veränderung; die Zellen hellten sich auf, wurden körniger, ohne indess ihre Gestalt zu verändern. Der Kern verschwand bald und machte einem schwach lichtbrechenden Tropfen, welcher das Aussehen einer Vacuole gewährte, Platz. Doch beobachtete Chambard, dass der Kern nicht immer diesen Veränderungen verfiel, sondern oft auch erhalten blieb. Trotzdem glaubt Chambard, dass die Einwirkung der Galle auf lebende Leberzellen nicht dertartig sei und dass jene nekrotischen Herde kaum durch die Galle selbst entstanden, indem er bemerkt, dass er Gallenbestandtheile innerhalb der Nekrosen niemals beobachtet hätte.

Foa und Salvioli¹⁾, welche an Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Katzen operirten, sprechen sich über

¹⁾ Arch. per le scienze med. vol. II 1878.

das Zustandekommen der Nekrosen derartig aus, dass die Stauung der Galle zunächst eine Erweiterung der pericellulären Räume bedinge. In Folge dieser Dilatation entstehe ein Druck auf die Leberzellen, unter welchem sich die letzteren mit Flüssigkeit voll saugten und in derselben sich alsbald auflösten. Die gequollenen Leberzellen sollen nach genannten Autoren ihrerseits einen Druck auf die zur vena centralis führenden Capillaren ausüben, dieselben comprimiren und so blutleer machen, während sich in den von der Portalvene zu dem betreffenden Gefässbezirke laufenden Capillaren das Blut anstae. Neubildung von Bindegewebe soll nach Foa und Salvioli nur um die reticulirten Herde entstehen und zwar in Folge reactiver Entzündung; später dringe das Bindegewebe in die Herde selbst ein. Durch dieses neugebildete Bindegewebe sollen gleichzeitig neue Gallencanälchen, welche aus der Wucherung der interlobulären hervorgegangen, in die netzartigen Herde hineinbefördert werden. Das zwischen den normalen Acinis befindliche neue Bindegewebe entstehe nur durch Ausbreitung des eben erwähnten Processes.

Foa und Salvioli geben ferner an, dass die Neubildung von Bindegewebe längs den Pfortaderverzweigungen nach ca. vier Tagen zu beobachten sei. Die nekrotischen Herde sahen sie schon innerhalb des ersten Tages und lassen dieselben in Folge der Drucksteigerung durch die gestaute Galle entstehen, nicht aber wie Charcot und Gombault meinen, in Folge Ruptur der Gallencanälchen. Bei Hunden und Katzen beobachteten Foa und Salvioli andere Vorgänge. Die Veränderungen an den Lebern dieser Thiere beschränkte sich fast nur auf eine Entzündung der Gallenwege.

Simmonds¹⁾, der an 12 Kaninchen die Unterbindung des Ductus choledochus vornahm, behauptet, in acht Fällen, in denen er die Leber 15—33 Stunden nach der Operation untersuchte, keinerlei Veränderungen oder auch nur Spuren

¹⁾ Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXVII 1880.

einer Kernvermehrung gefunden zu haben. Bei einem Versuchsthiere, welches am Anfang des dritten Tages getödtet wurde, zeigte sich deutliche Verbreiterung des interstitiellen Gewebes mit lebhafter Kernwucherung und geringer Neubildung von Gallengängen. In der Leber eines anderen Kaninchens, welches sechs Tage post operationem getödtet wurde, fand Simmonds die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, ebenso Kern- und Gallengangswucherung sehr erheblich ausgebildet; auch schon intralobulär fand er Anhäufung von Kernen. Die Verbreiterung des interstitiellen Gewebes gibt genannter Autor in diesem wie auch in späteren Fällen als irregulär an und sagt, dass er jene nirgends als ringförmig beobachtet habe. Ein weiteres Versuchsthier welches vierzehn Tage post operationem getödtet wurde, zeigte dieselben Veränderungen, nur in erhöhtem Maasse. Am erheblichsten und schönsten zeigten sich, nach Angabe Simmonds', die Veränderungen in der Leber eines Kaninchens, welches 32 Tage post operationem einging. Die Leber war deutlich verkleinert; mikroskopisch fand sich eine bedeutende Kernvermehrung, sowohl intra- wie extralobulär. Die Leberzellen waren gut erhalten, das interstitielle Bindegewebe zeigte eine Unmenge neugebildeter Gallengänge. Die Epithelien desselben standen in directem Contact mit den Leberzellen, unterschieden sich aber von den letzteren durch die weit intensivere Färbung mit Carmin.

Litten¹⁾ erwähnt in einer Arbeit über „Biliäre Lebercirrhose“, dass er wiederholt an Meerschweinchen, unter streng antiseptischen Cautelen, die Ligatur des Ductus choledochus ausgeführt habe, ohne dass er bei der nach verschieden langen Zwischenräumen vorgenommenen Untersuchung, entzündliche Vorgänge in der Leber hätte beobachten können.

Die Leberzellen fand Litten bedeutend verkleinert, stellenweise icterisch gefärbt, den Fettgehalt wechselnd, die Kerne gut erhalten. Er beschreibt ferner, dass er zwischen

¹⁾ Char. Annal. Bd. V 1880.

den Leberzellen von Thieren, welche die Operation mindestens eine Woche überstanden hatten, dunkelgrüne bis gelbbraune Gebilde fand, welche er als Ectasien der feinsten, zwischen den Leberzellen gelegenen Gallencapillaren deutet. Die letzteren sind nach seiner Ansicht durch die Stauung der Galle varicös geworden. Die Ansicht Charcot's, dass die interstitielle Hepatitis in Folge der Gallenstauung entstehe, leugnet Litten; er schliesst sich eher der Meinung Legg's an, indem er glaubt, dass die Cirrhose in Folge fortgeleiteter Entzündung von der Unterbindungsstelle des Ductus choledochus aus entstehe.

Popoff¹⁾, welcher Versuche an Kaninchen und Hunden anstellte, hebt zunächst hervor, dass die Injektion der feinen Gallencapillaren innerhalb der Läppchen durch die Galle nach Unterbindung des Ductus choledochus bei Kaninchen nicht so regelmässig und instructiv erfolge, als dies bei Hunden der Fall sei. Was die Wucherung des interstitiellen Bindegewebes anbetrifft, so fand auch er, dass dieselbe bei Hunden kaum auftritt; nur bei einem derselben zeigten sich geringe Erscheinungen der interstitiellen Hepatitis. Die Veränderungen an den Leberzellen und ebenso die Neubildung von Gallengängen behandelt er nebensächlich und erörtert mehr die Frage der Bindegewebswucherung. Hier bestätigt er den Befund Charcot's, indem er behauptet, dass zunächst eine Wucherung des Bindegewebes um die Gallenwege, dann eine solche des interlobulären Gewebes erfolge, welch' letzterer dann eine Proliferation des intralobulären Bindegewebes sich anschliesse. Diese schreite von der Peripherie der Acini nach der vena centralis zu weiter und bilde sich sogar um letztere aus. Auf diese Weise werde jedes einzelne Läppchen in besondere Theilchen zerlegt.

Nicati und Richaud²⁾ veröffentlichen Beobachtungen

¹⁾ Virchow's Arch. Bd. 81. 1880.

²⁾ Arch. de Physiol. norm. et pathol. 2. Sec. Bd. VII 1880.

an Kaninchenlebern, bei denen durch Psorospermien Verschluss der kleineren Gallengänge herbeigeführt war, wo also eine Operation nicht vorlag. Sie beschreiben die Veränderungen an den bestehenden Gallengängen, an dem interlobulären Bindegewebe, an dem Lobulus selbst und an den Gefäßen. Diese Autoren bezeichnen die Wucherung des interlobulären Bindegewebes als primär. Diese Bindegewebsneubildung pflanze sich interlobulär fort und bringe so die Leberzellen zur Atrophie. Andererseits sehen Nicati und Richaud in der Bindegewebswucherung eine Irritation für die Leberzellen, welche in Folge dieses Reizes vermehrtes Wachstum zeigen. Dieses Wachsen, welches vornehmlich in der Peripherie der Acini statt habe, führe zur Bildung gallengangähnlicher Canäle. Erwähnt sei hier noch, dass sie der Ansicht sind, die Gefäße hätten einen activen Antheil an dem Zustandekommen der parenchymatoesen Veränderungen. Letzteren gehe eine Blutstauung, dann eine Thrombose der vena centralis und endlich eine Verdickung der Capillaren durch Zellwucherung, voraus.

Bauer¹⁾ operirte an Hunden und Kaninchen. Nach seiner Angabe ist die Verbreiterung der Interstitien, je nach der Dauer der Unterbindung, verschieden. Die Bindegewebswucherung ist bald monolobulär, bald multilobulär, bald extra- und intralobulär, bald nur extralobulär. Die Infiltration des Bindegewebes durch Leucocyten fand er stets am stärksten um die Portalgefäße. Von hier breitet sie sich centralwärts in den Acini aus. Die Centralvene zeigt sich dilatirt und verdickt; ferner fand er ebenfalls Stauung in den Lymphgefäßen, die Gallengänge bedeutend dilatirt und stark vermehrt; letzteres hauptsächlich bei Kaninchen.

Beloussow²⁾, welcher als Versuchsthiere Kaninchen und Meerschweinchen benutzte, legt das Hauptgewicht auf

¹⁾ Citirt nach Mangelsdorf, Deutsches Archiv f. Klin. Medicin. Bd. 31. 1881.

²⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 14. 1881.

die nekrotischen Herde und lässt sich auf eine genauere Beschreibung derselben ein. Er hebt hervor, dass in dem stark icterisch gefärbten Lebergewebe sich stets stecknadelkopfbis linsengrosse Herde bemerkbar machten, welche eine graugelbliche Farbe besitzen. Diese Herde fand Beloussow schon 4—8 Stunden nach Aulegung der Ligatur. Jene nehmen an Zahl bis zum sechsten Tage zu; vom zehnten Tage ab werden sie dagegen spärlicher und vom achtzehnten sind die Herde gar nicht mehr vorhanden. Mikroskopisch zeigte sich ausser den Nekrosen das übrige Leberparenchym normal. Was die Herde nun selbst anbelangt, so fand Beloussow ebenfalls, dass dieselben sich mikroskopisch als netzartig erwiesen und zwar unterscheidet er solche mit regelmässigem und unregelmässigem Netzwerke, dessen Bälkchen stets stark mit Galle tingirt erscheinen. Die Herde mit regelmässigem Netzwerke gleichen nach ihrer Anordnung dem Bilde der Blutcapillaren und feinsten Gallengangsnetze. In den Herden mit durchaus irregulären Maschen erscheinen die Bälkchen selbst granulirt, enthalten längliche und runde, unendlich contourirte Kerne. Jene sind theils Reste von Blutcapillaren und feinsten Gallengängen, von deren Wänden sich Epithelien mit grossen Kernen gelöst haben, theils auch Bindegewebsfasern mit spindelförmigen Zellen. Die Maschenräume sind durch schwach gelblich gefärbte Leberzellen und deren Reste ausgefüllt. Die Kerne sind bisweilen noch vorhanden. Das Protoplasma solcher im Untergange begriffener Zellen befindet sich in der Peripherie der letzteren in Form eines dunklen Ringes. Zwischen diesem und dem Kerne findet man einen helleren Hof, durch welchen nicht selten feinste Fädchen von Protoplasma zu dem Kern laufen, so dass letzterer an jenen aufgehängt erscheint. Von dem angrenzenden, normalen Theile der Acini nach dem Centrum eines solchen Herdes zu, haben die Leberzellen ein wechselndes Aussehen. Dieselben erscheinen in unmittelbarer Nachbarschaft der Netze dicht aneinander gedrängt, das Protoplasma trüber und granulirter, der Kern

dunkler und verwischt. Beloussow gibt ferner an, dass bei Thieren, welche er 24—48 Stunden post operationem tödten liess, schon die Zahl der kernlosen über die der kernhaltigen Zellen prävalirte. Die veränderten Leberzellen selbst zeigten sich nach Verlust des Kernes als glänzend aussehende Schollen. Was nun die Entstehung der Herde anbetrifft, so ist Beloussow zweifellos der Ansicht, dass jene nur in Folge der Stagnation der Galle zu Stande kommen. Er stützt sich hierbei hauptsächlich auf Versuche, welche er in der Weise anstellte, dass er einmal nur einen Ast des Ductus hepaticus unterband und nur in dem zugehörigen Lappen die Herde antraf, ein anderes Mal den Ductus choledochus schloss, dagegen aber durch einen in die Gallenblase gelegten Schnitt, der Galle freien Ausweg verschaffte und so niemals jene Herde beobachtete; schliesslich konnte er durch Einspritzung von Flüssigkeit in die Gallenwege auch derartige Herde erzeugen. Die Einwirkung der stagnirten Galle kann nach Beloussow verschieden sein und zwar proportional dem Drucke, indem einmal durch Berstung der Gallengänge und Gallenerguss, das andere mal durch langsameren und schwächeren, aber anhaltenden Druck Zerstückung der Leberzellen herbeigeführt wird. Endlich gibt Beloussow noch zu, dass chemische Einwirkungen der Galle in Betracht zu ziehen seien. Die Bindegewebswucherung erklärt Beloussow in der Weise, dass dieselbe durch die nekrotischen Herde, in Folge reactiver Entzündung entstände und jene also den Ausgangspunkt der Lebercirrhose bildeten. Als Beweis hierfür führt genannter Autor an, dass schon nach 24 Stunden die makroskopisch sichtbaren Herde von einer rothen Zone begrenzt seien, welche zweifellos die reactive Entzündung andeute. Mikroskopisch fand Beloussow in dieser Zone die Blutgefässe beträchtlich angefüllt, ja selbst um die vena centralis Anhäufung von lymphoiden Elementen. Am vierten Tage nach Anlegung der Ligatur fand Beloussow überall im Gebiete der nekrotischen Herde starke entzündliche

Infiltration mit erheblicher Ansammlung von Elementen jungen Granulationsgewebes, auch traf er jetzt neugebildete Gallengänge an. Die nekrotischen Herde selber erschienen kleiner und nach etwa zwölf Tagen fand Beloussow nur wenige solcher Nekrosen. Bei der Untersuchung der Leber eines Thieres, welches achtzehn Tage post operationem getödtet wurde, zeigte sich starke Verbreiterung des interlobulären Bindegewebes, die Acini selber waren sehr deformirt, derartig, dass bald mehrere Leberläppchen, bald einzelne, bald aber nur Theile der Acini von Bindegewebe umwuchert waren.

Canalis¹⁾ stellte Versuche an Meerschweinchen an und beobachtete ebenfalls das Auftreten von nekrotischen Herden schon einige Stunden nach der Unterbindung. Die Grösse der Herde war variabel und betraf nur wenige Zellen oder mehrere Leberläppchen. Die Nekrosen waren zahlreicher in den ersten Tagen nach der Unterbindung, aber er fand auch in den Lebern von Thieren, welche zehn bis siebzehn Tage nach der Operation getödtet wurden, die Nekrosen noch ziemlich zahlreich.

Von den nekrotisirten Leberzellen beschreibt Canalis zwei Zustände; nämlich einmal verhalten sich diese Zellen indifferent gegen Farbstoffe, haben ein coleides Aussehen und lassen den Kern nur durch verschieden starke Refraction erkennen, ein anderes Mal sind die Zellen selbst verschwunden und der nekrotische Herd sieht wie ein Netzwerk aus, dessen Maschen immer grösser und irregulärer werden in Folge Reissens zahlreicher Bälkchen.

Ferner führt Canalis an, dass er nicht selten in der Peripherie der Acini und um die nekrotischen Herde vacuolisirte Zellen beobachtete. Die Vacuolisirung hält er für den ersten Schritt zur Verflüssigung der Zelle durch die Galle. In diesen mit Vacuolen versehenen Leberzellen will Canalis mehrere Male Mitosen gesehen haben. Auch in den unversehrten Leberläppchen fand genannter Autor sehr zahlreiche

¹⁾ Internat. Monatsschrift für Anat. u. Histolog. Bd. III. 1886.

Karyokinesen und zwar in der Leber von Thieren, welche schon vierundzwanzig Stunden post operationem getödtet wurden. Nach etwa drei Tagen waren die Kerntheilungsfiguren über das ganze Leberparenchym verbreitet. Bei zwei Thierchen, welche in Folge der Operation starben, fand Canalis die Mitosen in geringerer Zahl. Nach vier, sechs und acht Tagen nimmt die Zahl der karyokinetischen Figuren ab und nur nach dem zehnten und siebenzehnten Tage erschienen sie viel seltener.

Bei Thieren, welche mehrere Tage nach Anlegung der Ligatur getödtet wurden, zeigten sich die Leberläppchen verkleinert, ebenso fand sich reichlich neugebildetes Bindegewebe, welches zahlreiche Canälchen mit cubischem Epithel enthielt. Die Acini waren in Folge der Proliferation des interstitiellen Gewebes in Theilchen zerlegt. In einem Falle und zwar fünf Tage post operationem sah Canalis die in der Peripherie der Acini gelegenen nekrotischen Herde, riesenzellähnliche Protoplasmahaufen und mitten im Bindegewebe nekrotische Reste von Riesenzellen.

In dem neugebildeten Bindegewebe, wie auch in den neu entstandenen Gallengängen waren die Mitosen sehr zahlreich bis zum achten und zehnten Tage, während sie am siebenzehnten sich nur selten zeigten. Die Bindegewebswucherung, welche nach Canalis nicht nur extralobulär, sondern auch intralobulär statt hat, findet sich um die nekrotischen Herde keineswegs stärker. Das noch intacte Parenchym geht allmählich seinem Untergange entgegen und zwar theils durch fortwährend neu entstehende Nekrosen, theils aber durch Atrophie in Folge des Druckes des neugebildeten Bindegewebes. Die lebhafteste Zelltheilung strebt nach seiner Meinung einen Ersatz der untergegangenen Elemente an, welcher aber in Folge der stets neu entstehenden Nekrosen und des Druckes von dem neugebildeten Bindegewebe nicht zu Stande kommen kann. Erwähnt sei noch, dass Canalis bei seinen Untersuchungen an Hunden die zahlreichen Mitosen nicht fand.



Lahousse¹⁾ operirte an Kaninchen und Meerschweinchen und unterscheidet nach dem pathologisch-anatomischen Befunde einen acuten und einen chronischen Zustand.

Während des ersteren kommt es zu Ectasien aller Gefässe und Capillaren, ebenso zur Dilation der Lymphgefässe und grösseren Gallengänge im interlobulären Gewebe, ferner zur Entstehung von nekrotischen Herden. Diese Veränderungen beginnen erst gegen die zwanzigste Stunde nach der Operation. Der chronische Zustand besteht in Dilatation der Gallengänge, Entzündung und Hyperplasie des Bindegewebes.

Nach dem dritten Tage beobachtete Lahousse nur bei einem Meerschweinchen noch nekrotische Herde und glaubt, dass es sich hier um einen subacuten Fall handelte.

Das Wesentliche, was Lahousse bei den Thieren fand, welche später als drei Tage post operationem getödtet wurden, war je nach dem Zwischenraume, geringere oder stärkere Bindegewebsneubildung. Die Leber eines Thieres, welches einundzwanzig Tage nach Unterbindung getödtet wurde, zeigte erhebliche Hyperplasie des Bindegewebes, so dass die Leberläppchen ringartig von demselben umgeben waren. Die Leberzellen waren theils normal, theils geschwollen, theils vacuolisirt, andere zeigten einen leichten Grad fettiger Degeneration. In den geschwollenen und vacuolisirten Zellen waren die Kerne vergrössert. Neubildung von Gallengängen beobachtete Lahousse nicht. Die Entstehung der Veränderungen in der Leber denkt sich dieser Autor in Folge von Reizung der resorbirten Galle.

Pick²⁾ benutzte als Versuchsthier nur Kaninchen und glaubt, dass von 6 Thieren, welche vierzehn Stunden bis drei Tage nach der Operation eingingen, fünf in Folge jener Nekrosen in der Leber starben. Die nekrotischen Herde hatten bei diesen fünf Kaninchen einen gewaltigen

¹⁾ Arch. de Biol. Bd. 7.

²⁾ Zeitschrift f. Heilkunde Bd. XI.

Umfang angenommen. Ueber die nekrotischen Herde fasst er sich im Allgemeinen kurz und schliesst sich hierin der Ansicht Foa's und Salvioli's an. Mikroskopisch gewann er den Eindruck, als ob in den nekrotischen Stellen die Leberzellen ausgefallen seien und nur das Capillarnetz übrig geblieben sei. Die Maschen, welche bald durch gefüllte, bald durch leere Capillaren repräsentirt werden, enthielten oft kernlose Leberzellen. Pick beobachtete auch häufig Nekrosen, in denen es noch nicht zur Auflösung der Leberzellen gekommen war, letztere hatten dagegen den Kern bereits verloren, das Protoplasma zeigte sich nach dem Centrum der Herde zu heller.

In noch anderen Fällen beobachtete Pick Herde, in welchen das Protoplasma fast gänzlich geschwunden war, der Kern sich aber als schwach gefärbtes, homogenes Gebilde erhalten hatte. In grösseren Herden war es im Centrum meist zur völligen Auflösung der Zellen gekommen, während in der Peripherie die Zellen mehr oder weniger degenerirt waren. Die Venen im Bereiche der nekrotischen Herde waren oft thrombosirt. Die Gallengänge waren mit Detritus gefüllt, in dem man zahlreiche Kerne fand. Das Epithel der Gallengänge war immer wohl erhalten. Bei einem Thier, welches 14 Stunden p. o. einging, fanden sich ausser den eben erwähnten, noch Herde, welche aus Vacuolen enthaltenden Leberzellen gebildet wurden.

Wucherungen des interstitiellen Gewebes und an den Gallengängen fand er bereits an Thieren, welche 3 Tage nach der Operation getödet wurden. Das Bindegewebe und die Gallengänge wucherten in die nekrotischen Herde, aber auch in den, von den Nekrosen entfernten, Partien war die Neubildung vorhanden. Kerntheilungsfiguren waren in den Bindegewebszellen reichlich nachweisbar, die zellige Wucherung ging an manchen Stellen sogar in die Läppchen hinein. An den Leberzellen fanden sich nur wenige Mitosen.

In der Peripherie der Lobuli sah Pick Leberzellen abgelöst von kleinen unregelmässig gestalteten oder cubischen

Zellen, die nach Art von Gallengangsepithelien ein rundes Lumen begrenzten. Die Leberzellen standen in engstem Zusammenhange mit den neuen Zellcomplexen, sodass nicht selten das Lumen von charakteristischen Leberzellen begrenzt wurde. Trotzdem will sich aber Pick der Ansicht Charcot's und Gombault's, Simmonds, Nicati's und Richard's, dass die neuen Gallengänge zum Theil aus Leberzellen gebildet werden, nicht anschliessen.

Bei zwei Kaninchen, von denen das eine 10 Tage, das andere 13 Tage nach der Operation getödet wurde, zeigten sich zahlreiche, kleine nekrotische Herde, während in dem interlobulären Gewebe die Wucherung eine unbedeutende war. Bei einem anderen Versuchsthiere, das 5 Tage nach Unterbindung zur Untersuchung kam, fanden sich im Umkreise der Herde riesenzellähnliche, mit zahlreichen Kernen versehene Protoplasmahaufen. Die Leberzellen zeigten in den Stadien von 3—14 Tagen keine weiteren Veränderungen als Vacuolenbildung. Sowohl die Gallengänge als auch die Venen hatten verdickte Wandungen.

Einer besonderen Besprechung würdigt er die Veränderungen in der Leber eines Kaninchen, welches 36 Tage p. o. getödet wurde.

Die Leberzellen waren vergrössert und ihre Peripherie zeigte sich in Art einer Cuticula scharf hervortretend und glänzend, das Protoplasma war grob granulirt, die Kerne waren kleiner, sonst unverändert; Kerntheilungsfiguren waren häufiger als früher.

Ueber die Entstehung der nekrotischen Herde äussert sich Pick derartig, dass er die Gallenstauung wohl für ein wichtiges, nicht aber für das einzige die Nekrosen bedingende Moment ansieht, da ja die Herde vereinzelt auftreten und die Nekrotisirung des Parenchyms nicht progressiv vor sich gehe. Die nekrotischen Herde und die Bindegewebswucherung hält Pick für völlig von einander unabhängige Processe; er ist vielmehr der Ansicht, dass eine Wucherung in den

Interstitialien der Regeneration des durch die Nekrosen entstandenen Defectes vorangehen kann.

Was schliesslich die Verfettung der Leberzellen betrifft, so ergeben die Pick'schen Untersuchungen ein negatives Resultat. —

Steinhaus¹⁾, der an Meerschweinchen die Unterbindung des Ductus choledochus ausführte, beschäftigt sich lediglich mit den Veränderungen der Leberzellen selber. Die nekrotischen Herde fand auch er schon nach 6 stündigem Verschlusse des Lebergallenganges. Die Bildung dieser Herde ist nach diesem Autor die erste Reaction auf die Gallenstauung.

Nach 24 Stunden bemerkte Steinhaus schon in den kleinsten Gallengängen, die neben den nekrotischen Herden verliefen, karyokinetische Figuren, ebenso in den normalen Leberzellen.

Die Zahl und Grösse der nekrotischen Herde ist nach ihm von der Dauer des Verschlusses abhängig.

Gleichzeitig mit den Proliferationserscheinungen findet auch eine Rundzelleninfiltration der nekrotischen Herde statt. In den ersten 3 Tagen soll sich die Proliferation des Leberparenchyms nur an die nekrotischen Herde schliessen, später indess soll sie sich unregelmässig über das ganze Parenchym verbreiten. Die Karyokinese führt nach Steinhaus deshalb nicht zur Regeneration, weil jene niemals ganz abläuft. Hauptsächlich im Stadium des Mutterkerns verlieren die Chromatinschleifen ihre regelmässige Anordnung und Form, werden bröckelich und zerfallen schliesslich in Körner.

Die Wucherung am Gallengangsepithel fand Steinhaus vom 2. Tage nach der Unterbindung, jene zeigte sich aber vom 3. Tage ab weit schwächer. Zehn Tage p. o. fanden sich die Mitosen am Gallengangsepithel sehr vereinzelt.

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 28, ... 1891.

Die den nekrotischen Herden angrenzenden Gefässe waren stets stark dilatirt, bisweilen thrombosirt.

Bindegewebsbildung fand Steinhaus nicht; hält sie aber für sehr leicht möglich. Die Entstehung der nekrotischen Herde führt Steinhaus auf physikalische und chemische Wirkung der Galle zurück; fügt aber zum Schluss noch hinzu, dass die Anfüllung der Gallengänge eine Verengung des Blutstromes nach sich ziehe.

Die Arbeit Gerhardt's¹⁾, welcher die Unterbindung des Ductus choledochus an Kaninchen unternahm, bestätigt wiederum das Auftreten nekrotischer Herde nach Verlauf eines halben Tages. Die Bindegewebsneubildung erfolgt nach ihm ganz unabhängig von den Nekrosen. Gerhardt bestätigt den Beginn der Hyperplasie des Bindegewebes schon nach einem Tage und erwähnt, dass die Wucherung ganz verschieden stark weiter um sich greife. So fand er einmal nach 17 Tagen das periportale Bindegewebe etwa auf's Doppelte verbreitert, während in anderen Fällen, nach 4 und 6 Tagen das Zwischengewebe schon den Dickendurchmesser des 3. Theils eines Acinus besass. In der Leber eines Thieres, welches 7 Tage p. o. getödet wurde, zeigte sich das interlobuläre Gewebe bereits von der halben Breite eines Lobulus.

Bezüglich der Gallengangsneubildung fand Gerhardt grosse Differenzen, aber niemals fehlte sie. Kerntheilungsfiguren wurden nur vereinzelt beobachtet, bald im Centrum, bald in der Peripherie der Leberläppchen, in vielen Leberzellen dagegen Vacuolen mit hellem, unfärbbarem Inhalte. Osmiumsäurebehandlung liess Fett ausschliessen. In der Peripherie der Acini wurden auch nicht selten abnorm kernreiche Leberzellen beobachtet.

In einem Falle und zwar 21 Tage p. o. zeigten sämtliche Leberzellen ein sehr helles, fast körnchenfreies Proto-

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 30. 1892.

plasma, nur ihr Rand war verdichtet und in dieser verdichteten Zone lagen zahlreiche kleine Vacuolen; der Kern hatte überall normales Aussehen.

In Bezug auf die Entstehung und das spätere Verhalten der nekrotischen Herde geht Gerhardt näher ein. Als das Wesentliche stellt er die eigenthümliche Aufquellung der Leberzellen hin. Durch diese soll gewissermassen das Plasma vom Kern ab nach der Peripherie zu gedrängt werden. Der Kern und das Plasma löse sich später auf und eine feine, unregelmässige Linie deute die Grenze, ein feines Netzwerk das Innere der ehemaligen Zelle an.

Die Capillaren der Herde enthalten zahlreiche Leucocyten, welche man nicht selten im Innern der nekrotischen Herde antrifft.

Die an die Herde grenzenden Leberzellen sind plattgedrückt infolge des Druckes der gequollenen Zellen im Innern der Nekrosen.

Die erste Veränderung an den Herden zeigt sich nach Gerhardt am 4. Tage und zwar derartig, dass die vergrösserten Zellen kleiner werden und die angrenzenden Leberelemente ihre runde Form wieder annehmen; manche Herde sollen unverändert bleiben. Wiederum in anderen Herden schrumpfen die degenerirten Zellen mehr und mehr, die Protoplasmareste rücken näher an einander und so erhalten die Schollen wieder ein dunkles Aussehen. An der Peripherie der Herde sollen sich nun nach Gerhardt kernreiche Protoplasmahaufen bilden, die mit Fortsätzen zwischen die Spalten der Zellen eindringen, die letzteren schrumpfen mehr und mehr und schliesslich sieht man an Stelle kleiner Herde nur noch eine Riesenzelle. Diesen Verlauf beobachtete Gerhardt sehr schön bei einem nach 17 Tagen getödetem Thiere. Bei grösseren Herden sollen sich aus den angrenzenden Capillaren Riesenzellen bilden und einen Theil der toten Masse resorbiren, von der Peripherie junges Bindegewebe nachwachsen. Diese Resorption be-

obachtete Gerhardt bei Thieren, welche 11, 12 und 18 Tagen p. o. getötet wurden. Die Neubildung von Gallengängen geht von den präexistirenden aus. Intralobuläre Bindegewebswucherung, abgesehen von den nekrotischen Stellen kam nicht zur Beobachtung. Die nekrotischen Herde entstehen nach Gerhardt's Meinung durch die giftige Wirkung der gestauten Galle. —

Aus dieser möglichst kurz gefassten Zusammenstellung geht hervor, wie ungemein mannigfaltig die Anschauungen über die anatomischen Läsionen in der Leber, nach Unterbindung des Ductus coledochus, sind. Eine Uebereinstimmung besteht fast in keinem Punkte, nicht einmal über die Ursache der Entstehung der nekrotischen Herde, deren Auftreten in der allerersten Zeit wohl von Niemanden geleugnet werden wird, wengleich einige Autoren wie Charcot und Gombault, Litten u. a. diesen Herden eine grosse Bedeutung nicht zu zuerkennen scheinen.

Da demnach die nekrotischen Herde constant als die ersten Veränderungen innerhalb des Lebergewebes beobachtet werden, so muss meiner Ueberzeugung nach diesen Läsionen die allergrösste Beachtung geschenkt werden, denn unzweifelhaft müssen diese doch in einem unmittelbaren Zusammenhange mit der Unterbindung des gemeinschaftlichen Gallenausführungsganges stehen, andererseits werden die Neckrosen zweifellos auch eine Beziehung zu den später zu beobachtenden Bindegewebswucherungen haben, die letzteren wohl mit Wahrscheinlichkeit sich an die ersteren anschliessen.

Von der Wichtigkeit der nekrotischen Herde in den eben genannten Beziehungen überzeugt, habe ich nun eine Anzahl von Experimenten ausgeführt, um mir ein Bild über die genannten Leberveränderungen zu verschaffen, die Ursachen für das Auftreten derselben zu eruiren und wenn möglich, den Zusammenhang der oben genannten gegenseitigen Beziehungen aufzuklären.

Wenn ich nun auch nicht zu einem alle Punkte in wünschenswerter Weise aufklärenden Resultate gekommen bin, so liegt der Grund darin, dass die Verhältnisse doch ungemein complicirte sind und zur positiven Klärung derselben eine viel grössere Untersuchungsreihe nothwendig ist, als die, welche ich meinen Untersuchungen zu Grunde legen konnte. Doch glaube ich immerhin einige Resultate erzielt zu haben, die mir einer Mittheilung wohl werth erscheinen.

Meine Experimente beschränken sich nur auf Kaninchen, schon aus dem Grunde, um vollkommen übereinstimmende anatomische Bilder, die sich jeder Zeit vergleichen liessen, zu bekommen. Meerschweinchen wählte ich deshalb nicht zu Versuchsthiere, weil bei ihnen die Gallensecretion eine sehr starke ist, und infolgedessen die Stauung der Galle nach Unterbindung des Ductus choledochus eine zu mächtige werden würde und die destructiven Processe im Leberparenchym zu acut zu verlaufen drohen. Wenigstens ist diese Annahme nach den Befunden von Pick und Steinhaus zu schliessen, als durchaus begründet anzusehen.

Die Unterbindung wurde bei 9 Kaninchen vorgenommen und mag hier kurz die Ausführung der Operation wiedergegeben werden, welch' letztere unter den üblichen Cautelen der Antiseptik ausgeführt wurde.

Nachdem die Thiere auf einem Operationstische in Rückenlage gefesselt und völlig mit Chloralhydrat, welches per rectum applicirt wurde narkotisirt waren, schliesslich das Operationsfeld gänzlich von Haaren befreit und gründlich desinficirt war, schritt ich zur Operation selbst.

Dieselbe wurde folgendermassen ausgeführt:

Vom processus Xiphoideus aus und zwar in der linea-alba wurde die Bauchhöhle auf etwa 8 cm Schnittlänge eröffnet. Es tritt nun der Magen und der äussere Rand der Leber zu Tage. Ersteren schiebt man vorsichtig etwas nach links hinüber, bis man den Pylorus vor sich hat. Man sieht dann den Ductus choledochus, welcher erst hinter dem

Magen in den Anfangstheil des Duodenums mündet. Die Unterbindung führt man am besten ganz dicht am Zwölffingerdarm aus, um sich möglichst der Gefahr einer Verletzung der Pfortader durch den Unterbindungshaken, zu entziehen. Nach Anlegung der Ligatur wurde die Schnittwunde gehörig vernäht und mit Jodoformcollodium bestrichen.

Auf diese Weise operirte ich 9 Thiere, welche nach folgenden Zwischenzeiten getödet wurden:

	1 Kaninchen	8 Stunden	p. o.
1	"	16	" " "
2	"	24	" " "
1	"	48	" " "
1	"	3 Tage	" "
1	"	4	" " "
1	"	8	" " "
1	"	11	" " "

In den ersten 24 Stunden nach der Operation zeigten die Thiere meist gar keinen oder nur sehr geringen Appetit, was infolge der Operation leicht erklärlich ist. Derselbe stellte sich aber immer am 2. und 3. Tage wieder ein und bei den Kaninchen, welche 3, 4, 8 und 11 Tage p. o. getödet wurden, war vom 2. Tage an ein sehr guter Appetit zu constatieren, welcher sich bei den beiden letzten Thieren in späteren Tagen noch zu steigern schien. Leichte icterische Färbung der Conjunctiva beobachtete ich bei einem Thiere schon nach 24 Stunden. Nach 48 Stunden war dieselbe stets vorhanden und stärker ausgeprägt. Die Kaninchen, welche die Operation 4, 8 und 11 Tage überlebten, zeigten eine ausgeprägte icterische Verfärbung auch an den haarlosen Stellen der Haut. Ebenso war bei diesen 3 Thieren und demjenigen, welches 3 Tage p. o. getödet wurde, im Harn Gallenfarbstoff durch die Gmelin'sche Reaction nachzuweisen und zwar am 3. oder 4. Tage.

Die beiden Versuchsthiere, welche 8 und 11 Tage nach der Operation getödet wurden, waren stark abgemagert.

Die Heilung der Wunden ging ohne Complication vor sich.

Bei der Section fand ich in allen Fällen die Gallenblase stark gefüllt, den Ductus choledochus dilatirt. Beides zeigte sich in mehr oder weniger erheblichem Grade, je nach der Dauer der Ligatur. Die Leber erschien in den ersten 8 Fällen mehr oder weniger vergrössert, dagegen war sie bei dem zuletzt getöteten Kaninchen (11 Tage p. o.) auffällig verkleinert; hauptsächlich der linke Lappen. Icterische Verfärbung der Leber fand ich, ausser bei den Thieren, welche 8 und 16 Stunden nach der Operation getötet wurden, geringer oder stärker hervortretend.

In sämmtlichen Fällen zeigte die Leber beim Anschneiden starke Blut- und Gallenstauung und Dilatation der grösseren Gallengänge.

Auf dem Querschnitte fielen zuuächst unzählige grünlich-gelbe Flecken auf, die allerdings in der Leber des nach 8 Stunden getöteten Kaninchen sehr klein waren und sich dem Auge nur bei scharfer Besichtigung bemerklich machten. Diese Flecken nahmen sowohl an Zahl als auch an Grösse zu und zwar bis zum 3. Tage, am 4. erschienen sie mir nicht so zahlreich. Am 8. und 11. Tage bot sich in betreff dieser grünlich-gelben Flecken ein anderes Bild dar, sie erschienen mehr gelb und auch entschieden weit kleiner und spärlicher, jedoch immerhin noch schärfer hervortretend als die Flecken in der Leber des nach 8 Stunden getöteten Kaninchens.

In den beiden letzteren Fällen (acht und elf Tage post operationem) bemerkte ich deutlich feine weisse Züge, die dem interlobulären Bindegewebe entsprachen und die erwähnten Flecken an manchen Stellen umzogen.

Die lebenswarmen Organe wurden in kleine Stücke zerschnitten und dieselben in folgende Fixirungsflüssigkeiten gebracht:

- 1) In absolutem Alkohol; 2) in conc. Sublimatlösung;
- 3) in Flemming's Chromosmiumessiggemisch.

Im absoluten Alkohol verweilen die Stücke 24—48 Stunden, während welcher Zeit derselbe oft gewechselt wurde. In der conc. Sublimatlösung blieben die Präparate 24 Stunden, kamen dann abermals 24 Stunden unter fließendes Wasser und darauf in Alkohol von steigender Concentration und zwar 50prozentig, 70prozentig, 96prozentig und absoluten Alkohol; in jedem blieben sie 24 Stunden. In Flemming's Gemisch liess ich die Präparate drei Tage, brachte sie hierauf 24 Stunden unter fließendes Wasser und dann in Alkohol von steigender Concentration, genau wie bei den in Sublimat fixirten Stücken. In absolutem Alkohol blieben jedoch diese Präparate mindestens zwei Tage. Eingebettet wurden die Stücke in Paraffin und Celloidin, die meisten in letzteres.

Ich beginne die Mittheilung über die mikroskopischen Befunde, mit denen, welche ich in den Schnitten der Leber 8 Stunden nach der Unterbindung fand. Untersucht man die Schnitte zunächst mit schwacher Vergrößerung, so fällt merkwürdiger Weise eine ganz enorme Dilatation der grösseren Pfortaderäste auf, die fast alle ad maximum mit rothen Blutkörperchen und feinkörnigem Fibrin ausgefüllt erscheinen. Auch die Capillaren sind an einzelnen Stellen weiter als normal und dann mit reichlichen, in den Alkoholpräparaten abgeblassten, rothen Blutkörperchen und spärlichen Leucocyten, die ausgesprochen gespaltene Kerne zeigen, angefüllt. Diese Stauung besprechen auch Foa und Salvioli und erklären sie damit, dass in Folge einer Aufquellung der Leberzellen in den nekrotischen Herden, die zur Centralvene führenden Capillaren comprimirt würden und dadurch das Blut in den Portalvenen angestaut werde. Ganz abgesehen davon, dass die Annahme einer Aufquellung der Leberzellen in so hohem Grade keineswegs bewiesen ist, eine Compression der zur Centralvene führenden Capillaren dadurch auch gar nicht erzeugt werden dürfte, kann die starke Dilatation der grossen Pfortaderäste dadurch absolut nicht erklärt werden, denn so zahlreich sind die später zu beschreibenden nekrotischen

Herde nicht, dass eine allgemeine Rückstauung des Blutes dadurch bewirkt werden könne. Eine Erklärung für die merkwürdige Thatsache kann ich aber leider auch nicht geben.

Sind grössere Gallengänge in einem Schnitte getroffen, so zeigen sich diese selbstverständlich stark erweitert und mit einer feinkörnigen oder gleichmässig geronnenen, homogenen, gelblichbräunlichen Masse gefüllt, die mittelstarken Gallengänge erweisen sich dagegen kaum, wenigstens nicht auffallend dilatirt.

Was nun die Structur der Leberzellen im Allgemeinen anbelangt, so erkennt man, natürlich nur bei stärkerer Vergrösserung, eine gröbere allgemeine Veränderung derselben nicht, nur stellenweise war eine geringgradige Vacuolenbildung vorhanden, die aber nicht auf bestimmte Stellen beschränkt war, zu den später zu beschreibenden nekrotischen Herden in keiner Beziehung standen und als relativ normale Verhältnisse aufgefasst werden können. Weiter auffallend, aber wie mir scheint von geringer Bedeutung ist die Thatsache, dass die Abgrenzung fast aller Leberzellen sehr scharf erscheint und diese bestimmte gegenseitige Abgrenzung ist dadurch erzeugt, dass die äusserste Zone der Zellen dichter und mit Orange dunkel gelblich gefärbt erscheint; es dürfte dieser Befund einem physiologischen Zustande entsprechen, da es sich wohl sicher um sekreterfüllte Zellen handelt. Ich glaubte anfangs, diese Veränderung mit der Gallenstauung in Zusammenhang bringen zu dürfen, da ich aber dieselbe bei anderen Thieren in den späteren Stadien nicht mehr gefunden habe, bei Thieren, die also in Folge des operativen Eingriffes gehungert hatten, so wird die Veränderung wohl sehr wahrscheinlich auf einen Verdauungszustand zurückgeführt werden müssen.

In den Leberzellen des Pfortaderbereiches finden sich fast constant ziemlich reichliche Anhäufungen feinsten, gelblichbräunlicher Pigmentkörner und hin und wieder etwas grössere

Pigmentklumpen mit dunklerem Kerne; jedenfalls liegen hier Gallenpigmentirungen vor.

Die auffallendste und in Bezug auf ihre Ausdehnung, besonders bei schwacher Vergrösserung deutlich in die Augen springende Veränderung besteht nun darin, dass in der Leber zahlreiche, unregelmässig gestaltete, verschieden grosse und meist scharf umschriebene Herde eingelagert sind. So verschiedenartig diese zunächst nach ihrer Färbung erscheinen, so scheinen sie nach ihrer Lagerung und der Gestalt doch wieder zusammen zu gehören und auf dieselbe Ursache zurückzuführen zu sein.

Diese Herde liegen alle mehr im Pfortaderbereiche; sie grenzen demselben entweder unmittelbar an oder liegen wenigstens in der Peripherie der Leberacini. Nur wenn sie grösser sind, durchsetzen sie ein Segment des Acinus und reichen von der Peripherie bis zur Centralvene. Meist haben diese Herde eine dreieckige oder keilförmige Gestalt, wobei die Basis des Dreiecks oder Keiles an der Peripherie des Lobulus liegt oder an dieselbe angrenzt, während die Spitze mehr oder weniger tief gegen die Centralvene hin gerichtet ist; in seltenen Fällen haben die Herde eine rundliche oder längliche Gestalt. Die Grösse der Herde wechselt, wie schon erwähnt, sehr; ich habe Herde gesehen, welche vielleicht nur 5—6 Leberzellen an Ausdehnung entsprachen, während andere die Hälfte eines Lobulus einnahmen.

Einzelne dieser Herde sind nun vollkommen blass, ohne jegliche Färbung, nur mit schwacher Vergrösserung erkennt man dieselben, zusammengesetzt aus starren, ziemlich regelmässigen Contouren, so dass Bilder zu Stande kommen, die Pflanzenzellen ähnlich sind. Andere Herde von ähnlicher Zusammensetzung zeigen in den Maschenräumen eine gelbliche oder bräunliche Masse und endlich enthalten wieder andere eine grosse Anzahl von Kernen, so dass diese dann ziemlich dunkel gefärbt erscheinen und lebhaft gegenüber den ganz blassen Herden contrastiren.

Untersucht man nun diese Herde mit stärkster Vergrößerung, am besten mit homogener Immersion $\frac{1}{12}$, so erkennt man in dem Centrum der völlig blassen Herde, dass hier die Leberzellen vollkommen zu Grunde gegangen sind. Die einzelnen Contouren, die bei schwacher Vergrößerung bereits erkennbar waren, scheinen zum Theil noch der Form nach den scharfen Contouren der Leberzellen zu entsprechen, nur sind sie wohl etwas grösser und meist ein wenig zusammengedrückt, von einem Protoplasma und einer Kernbildung ist keine Spur mehr vorhanden.

In den grösseren Herden liegen derartige Gebilde, die unzweifelhaft als vorher gequollene und völlig nekrotische Leberzellen aufgefasst werden müssen, in erheblicherer Menge dicht neben einander; ob die scharfen Contouren nur den Resten der Leberzellcontouren allein entsprechen, konnte ich nicht aufklären, glaube aber annehmen zu müssen, dass dieselben durch die ebenfalls nekrotisch gewordenen, zusammengesinterten Capillarwandungen verstärkt waren, wenigstens waren im Bereiche dieser Herde die Capillarkerne nie mehr färbbar. Jedenfalls kann ich der Ansicht Charcot's und Gombault's, dass dieses Maschenwerk in den Herden das regelmässige Netz der Blutcapillaren sei, nicht beistimmen.

Fasst man nun zunächst die diese Herde unmittelbar begrenzenden Leberzellen in's Auge, so sind dieselben meist wohl als normal zu bezeichnen; einige, insbesondere die direct an die scharf umschriebenen Herde angrenzenden sind deutlich abgeplattet und auch in die Länge gezogen; ihr Protoplasma ist grobkörniger, intensiver gefärbt und der Kern chromotinreicher.

Verfolgt man nun die Zellen von dieser peripheren Zone nach dem völlig nekrotischen Centrum hin, so findet man an den meisten grösseren Herden keinen unmittelbaren Uebergang der völlig nekrotischen Zellen zu den zuletzt beschriebenen, stärker gekörnten Leberzellen. In den kleinen Herden dagegen, von denen der eine mehr, der andere weniger

reichlich centralwärts stärker veränderte Zellen gegenüber der Peripherie enthielt, die aber noch nicht vollkommen nekrotisch waren, bemerkte ich wohl einen Uebergang. Das Protoplasma in diesen Zellen war wenig intensiv gefärbt, ja in einzelnen fanden sich nur Spuren von Protoplasma vor, welches in Form von Fäden und Fadennetzen besonders reichlich an der Peripherie der Zellen angeordnet war. Der Kern dieser Zellen erscheint schwächer gefärbt, grobkörnig, wie aus grösseren Klumpen bestehend, dabei ist seine äussere Begrenzung unregelmässig, maulbeerartig und schliesslich findet sich an Stelle des Kernes nur ein oder mehrere kleine, sich noch schwach färbende Klümpchen, bis derselbe ganz verschwindet, wobei dann gewöhnlich auch keine Spur von Zellprotoplasma mehr sichtbar ist, die ganze Zelle ein mehr homogenes, glasiges Aussehen bekommt. Nach Beschreibung der morphologischen Veränderungen dürfte es überflüssig erscheinen, weiter beweisen zu wollen, dass diese Herde nekrotische Partien darstellen, vielmehr sind die geschilderten Veränderungen für eine Zellnekrose völlig typisch. In Bezug auf die Morphologie der in der Leber nach Chloledochusunterbindungen sich abspielenden Prozesse und bezüglich der Zellveränderungen stimmen meine Untersuchungen vollkommen mit denen von Steinhaus überein.

Grössere Herde nun, welche aus solchen Zellen bestehen, erscheinen völlig farblos und blass und man bekommt den Eindruck, als ob in die starren Maschenräume eine homogene, glasig durchscheinende Masse ergossen ist. Andere Herde wieder, welche einen jenen durchaus gleichen morphologischen Bau zeigen, sind mehr gelblichbräunlich gefärbt, während die Inhaltsmassen auch gleichmässig homogen sind und endlich sind wieder andere Herde mehr gelblich oder gelblich roth gefärbt und der Inhalt erscheint nur zum Theil homogen, zum grösseren Theil von dicht aneinander gelagerten rothen Blutkörperchen gebildet. Die Inhaltsmassen in den farblosen Herden scheinen nichts anderes als völlig nekrotisches Zell-

protoplasma darzustellen, ohne dass irgend eine andere Beimengung hinzugekommen ist.

Die homogen bräunlichen Herde sind jedenfalls solche, in welche entweder vorher oder nach stattgehabter Nekrose ein Gallenerguss stattgefunden hatte.

Dass nekrotische Massen sich besonders intensiv mit Galle imbibiren, ist bekannt und an den nekrotischen Schorfen der Typhusgeschwüre stets zu beobachten.

Hieraus erhellt, dass einzelne nekrotische Herde ohne Complication, d. h. vollkommen rein, andere hämorrhagisch infiltrirt oder nach einem Gallenerguss, gallig imbibirt gefunden werden; für das Zustandekommen der beiden letzteren muss angenommen werden, dass Blut- oder Gallencapillaren innerhalb der nekrotischen Herde geborsten waren.

Einen durchaus anderen Eindruck machen diejenigen Herde, welche bei einer gelungenen Kernfärbung mit Hämatoxylin zunächst zellreich erscheinen. Bei genauerer Untersuchung erkennt man jedoch, dass die morphologischen Grundverhältnisse durchaus denen der oben beschriebenen Herde gleichen und dass sich in den nekrotischen Zellen resp. in den Maschenräumen Leucocyten mit exquisit gespaltenen Kernen und zahlreiche feine unregelmässige Körnchen vorfinden, welche freien Kernfragmenten der Leucocyten entsprechen.

Die unmittelbare Umgebung aller dieser verschiedenartig aussehenden, morphologisch aber gleichwerthigen, nekrotischen Herde ist nun nicht immer so scharf, wie ich es oben beschrieben habe, von nur geringgradig veränderten Leberzellen begrenzt, sondern in einzelnen Fällen findet man auch zuweilen in den peripheren Leberzellen Anhäufungen von Leucocyten, wodurch die Herde oft einen schmalen Kranz von Leucocyten bekommen.

Derartige nekrotische Herde finden sich nun in allen Präparaten, bereits acht Stunden nach Unterbindung des Ductus choledochus; sie finden sich aber auch in allen

Präparaten, 16, 24, 48 Stunden nach der Unterbindung, und zwar nehmen die Nekrosen während der beiden ersten Tage an Grösse und Zahl zu, so dass sie nach 48 Stunden ihren Höhepunkt erreichten.

Auch nach drei und vier Tagen beobachtete ich die nekrotischen Herde noch sehr reichlich; indess fiel doch deutlich auf, dass sie nicht mehr solche Dimensionen zeigten, wie nach zwei Tagen, wo die Herde nicht selten mehrere Lobuli einnahmen. Auch fand ich nach drei Tagen, ganz erheblich aber nach vier Tagen, die Zahl der nekrotischen Herde reducirt.

Nach acht und elf Tagen waren schliesslich die Herde schon so spärlich geworden, dass man nach ihnen suchen musste. Ich möchte aber noch ausdrücklich bemerken, dass die morphologischen Verhältnisse stets die gleichen sind.

Wie sind nun die nekrotischen Herde anzufassen und zu erklären?

Dass dieselben die unmittelbare Folge der Unterbindung des Ductus choledochus sind, ist unzweifelhaft und von allen Autoren, die über diesen Gegenstand gearbeitet haben, wird das auch zugegeben.

Es ist das Natürlichste a priori daran zu denken, dass diese Herde in Folge der übermässigen Ausdehnung der Gallencapillaren resp. in Folge einer Ruptur der letzteren entstehen. Ich habe auch Bilder gefunden, die zunächst für diesen Modus der Entstehung entschieden zu sprechen scheinen. Nicht selten beobachtete ich, dass im Centrum eines nekrotischen Herdes, dessen Zellreste gelblichbräunlich, also wie angenommen, mit Gallenfarbstoff imbibirt sind, die Querschnitte von einem oder zwei Gallengängen mit eigenen Wandungen, in ihrer Textur vollkommen erhalten, lagen, so dass sie innerhalb des nekrotischen Herdes völlig isolirt resp. dissecirt erschienen; in anderen Fällen sah man Gallengänge von einer Seite in den nekrotischen Herd hineinragen. Eine Veränderung an den Zellen der betreffenden Gallengänge war

dabei nicht zu erkennen. Gerhardt bildet in Fig. 4 seiner Tafel ein ähnliches Verhältniss ab. Allein ich habe mich überzeugt, dass in einigen Fällen bei dem gleichen Verhalten der Gallengänge, die nekrotische Partie vollkommen blass war und nicht gallig imbibirt.

Es ist daraus zu schliessen, dass ein etwaiger Gallenerguss, eine Ruptur eines Gallenganges zum Zustandekommen der Nekrosen nicht nothwendig ist, derselbe jedenfalls nicht immer die *conditio sine qua non* darstellt.

Und dennoch müssen die Nekrosen in einem gewissen Zusammenhange mit dem Gallensystem stehen, denn dass die manchmal in den nekrotischen Herden gefundene Blutung erst secundär entsteht, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Auch die eingangs der mikroskopischen Beschreibung betonte Erweiterung der grossen Blutgefässe und der Capillaren kann die primäre Ursache nicht sein und ist jedenfalls als eine secundäre Erscheinung aufzufassen, obgleich die Erklärung dafür nicht möglich ist. Würden die Nekrosen abhängig sein von Störungen in der Blutcirculation, so ist nicht einzusehen, weshalb jene nur auf kleine Stellen beschränkt sind; diese herdweise Entstehung dagegen spricht unzweifelhaft dafür, dass die nekrotischen Herde von dem Gallensystem abhängig sind. Eine Analogie dieser herdweise auftretenden Nekrosen im Parenchym der Leber findet sich ja auch nach Einwirkung von Giften, wie von Phosphor, Arsenik u. s. w.

Es ist daher wohl sicher, dass die nekrotischen Herde in Folge einer übermässigen Anstauung der Galle in den Zellen des gerade thätigen Leberparenchyms auftreten, sei es in Folge übergrosser Thätigkeit oder in Folge einer Imbibition oder chemischen Wirkung der Galle, und die Experimente Beloussow's nach Unterbindung eines Astes des Ductus hepaticus sprechen entschieden dafür.

Es lag daher nahe, dem Verhalten der feineren Gallen-

capillaren zwischen und in den Leberzellen eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Diese feinsten Gallencapillaren sichtbar zu machen, gelingt bekanntlich ganz gut mittelst der Golgi'schen Methode. Wenn nun auch durch diese Untersuchung die Frage nicht sehr gefördert und keineswegs aufgeklärt worden ist, so sollen die Resultate derselben doch kurz mitgetheilt werden.

Die Methode besteht darin, dass möglichst kleine Stücke des lebenswarmen Organes in eine Mischung von 4 Theilen Kal. bichrom. (3,5procentig) und 1 Theil einer 1procentigen Osmiumsäurelösung gebracht werden und hierin drei bis vier Tage im Dunkeln, am besten bei 25° C. gehalten werden; es ist nothwendig, diese Mischung mit einem Tropfen Ameisensäure anzusäuern. Nach drei bis vier Tagen kommen die Stücke dann in eine 0,75procentige Silberlösung, die gleichfalls etwas angesäuert wird. Sofort bildet sich hierbei um das hineingelegte Object herum ein rüthlichbrauner, aus bichromsaurem Silber bestehender Niederschlag, welcher das Präparat anfangs in eine dunkle Wolke hüllt, sich aber bald gleichmässig vertheilt. Auch im Innern des Stückes stellt sich diese Verbindung ein und zwar im Anschluss an die Gallencapillaren, worauf eben die Wirkungsweise der Methode beruht. Nach ein bis drei Tagen nun kommen die Stücke aus der Silberlösung; dieselben sind gewöhnlich schon von schnittfähiger Consistenz; nach genügender Fixirung auf dem Mikrotom gelingt es sehr gut, Schnitte von $\frac{1}{100}$ mm zu machen. Die Schnitte können aber, wie alle nach Golgi behandelten, nicht nachgefärbt und unter einem Deckglase eingebettet werden, was entschieden sehr unangenehm ist. Es ist daher sehr vortheilhaft, dass man die Schnitte nach einer Methode von Kallius, dauernd fixiren kann. Dieselbe besteht darin, dass man die Schnitte zunächst in den fünf-fachen Hydrochinonentwickler bringt, welchem man vor dem Gebrauche etwa den dritten Theil Alkohol zusetzt.

In dieser Lösung verbleiben die Schnitte mehrere Minuten.

Zur Controlle, ob die Reduction beendet, bringt man einen Schnitt in eine Lösung von Natr. subsulfuros. (10 : 50).

Aus dem Hydrochinon kommen die Schnitte 10--15 Minuten in 70procentigen Alkohol. Hierauf legt man sie in die Lösung von Natr. subsulfuros. (10 : 50).

Nachdem die Schnitte kurze Zeit hierin verweilt, bringt man sie auf 24 Stunden in eine möglichst grosse Menge Wassers. Färben kann man alsdann mit Carmin und Hamatoxylin oder Naphthylaminbraun.

Die Resultate, welche ich mit dieser Methode erzielte, sind nun folgende:

Bezüglich der normalen Verhältnisse, insbesondere über die normale Lagerung der Gallencapillaren zu den Leberzellen brauche ich hier Genaueres nicht anzugeben. Meine Untersuchungen an normalen Kaninchenlebern, welche ich zum Vergleiche mit den pathologischen anstellte, haben zu den gleichen Resultaten geführt, wie sie Kupfer angegeben hat.

Untersucht man nun nach der oben genannten Methode eine Leber nach achtstündiger Unterbindung des Ductus choledochus, so ist zunächst eine auffallende Verbreiterung der Gallencapillaren zu bemerken; auch konnte ich an den ampullenartigen oder knopfförmigen Erweiterungen der Capillaren innerhalb der Leberzellen, eine stärkere Dilation nachweisen. Während die Gallencapillaren normaler Weise ziemlich schlanke und gerade Kanälchen bilden, sieht man bereits nach achtstündiger Unterbindung, varicöse Erweiterungen derselben. Je länger die Unterbindung dauert, desto stärker wird die Dilatation, wenigstens steigt sie bis 24 Stunden nach Anlegung der Ligatur an. Nach dieser Zeit zeigen einige Capillargebiete so starke Erweiterungen, dass hirschgeweihartige Gebilde zu sehen sind. Ueber 24 Stunden hinaus nach der Unterbindung ist dann gewöhnlich eine Zunahme der Dilatation nicht mehr nachweisbar.

Ich hatte gehofft, mit dieser Methode die Entstehung der nekrotischen Herde eruiren zu können. Was nun das

Verhalten der feinen Gallencapillaren zu den nekrotischen Herden anlangt, so konnte an allen Stellen, wo die Färbung eingetreten war, constatirt werden, dass die Gallencapillaren an dem Rande der nekrotischen Herde scharf aufhören und dass nur selten ganz kleine Fortsätze in dieselben zu verfolgen sind, dann aber sind auch die zu den Capillaren gehörigen Zellen noch erhalten. Ein positives Resultat war also in dieser Beziehung nicht zu erlangen; das Eine ist aber nach meiner Ueberzeugung von Bedeutung, nämlich der Nachweis, dass die Dilatation der Gallencapillaren nach der 24. Stunde nicht mehr zunimmt, dass sie selbst nach 11 Tagen ungefähr dieselbe bleibt wie nach 24 Stunden, an einzelnen Stellen nur etwas stärker. Das beweist, dass die Galle irgend wo anders hin ihren Abfluss nehmen kann, wäre das nicht der Fall, so müsste die Erweiterung fortschreiten und die Capillaren schliesslich platzen.

Wohin findet der Abfluss statt?

Durch die Untersuchungen von Frey ist nachgewiesen worden, dass, wenn man nach Unterbindung des Ductus choledochus den Ductus thoracicus unterbindet, kein allgemeiner Icterus erfolgt. Es muss also angenommen werden, dass die Galle zunächst aus den Gallenwegen in die Lymphgefässe resp. Lymphspalten der Leber übertritt und erst durch den Ductus thoracicus in das Blut gelangt.

Wie verhält es sich nun in meinen Präparaten?

Untersucht man das portale Gewebe, so sieht man schon ganz früh, nach 8 Stunden, dass in der Umgebung der grösseren Blutgefässe und der grösseren Gallenwege unregelmässig gestaltete Räume vorhanden sind, welche mit einem Endothel ausgekleidet und mit einer homogenen gelblichen Masse erfüllt sind, welche sicher als Galle bezeichnet werden muss; diese Stellen färben sich makroskopisch bei Behandlung mit Sublimat grün.

Ich glaube nun, annehmen zu müssen, dass diese Räume Lymphspalten sind und dass die in denselben vorhandene

Galle nicht direct aus den grösseren, in der Umgebung dieser Räume befindlichen Gallengefässen ausgetreten ist, sondern aus den feinen Lymphspalten der Lobuli hierher transportirt ist.

Wir werden also anzunehmen haben, dass nach der Unterbindung des Ductus choledochus, an den am lebhaftesten secernirenden Stellen, die Galle aus den Gallencapillaren in die feinsten Lymphgefässe übertritt, dadurch eine Imbibition der umgebenden Leberzellen durch Galle erfolgt oder wenigstens eine chemische Reizung derselben eintritt, aus welchem Grunde dann die Nekrose der Leberzellen zu erfolgen scheint. Ich schliesse mich in dieser Besprechung also der Ansicht von Beloussow, Steinhaus und Gerhardt an, wende mich aber insofern von ihnen ab, als ich annehmen muss, dass die Galle zunächst in die Lymphräume eintreten muss. Meiner Ueberzeugung nach ist es also hauptsächlich der chemische Reiz der Galle, welche die Zellnekrosen veranlasst und bin ich überzeugt, dass durch weitere Untersuchungen, die ich leider nicht mehr anstellen konnte, insbesondere mittelst der Golgi'schen Methode diese Frage sich wird klarstellen lassen. Jedenfalls spielt der Druck der gestauten Galle hierbei keine Rolle, weil die Galle eben ausweicht und in die Lymphgefässe übertritt. Es muss in dieser Beziehung noch erwähnt werden, dass Gerhardt das Experiment Beloussow's, nach welchem auch durch Injection von Wasser in die Gallengänge die Nekrosen entstanden sein sollen, nicht bestätigen konnte.

Ganz kurz will ich endlich noch meine Resultate bezüglich der Umwandlung der nekrotischen Herde und ihre Beziehung zu der früher oder später auftretenden Bindegewebsentwicklung zusammenfassen.

Die nekrotischen Herde verkleinern sich und schrumpfen immermehr zusammen, schliesslich verschwinden sie.

Die nach 4 Tagen auftretende Bindegewebsbildung erscheint nicht allein an den nekrotischen Herden, sondern sie geht vielmehr vom portalen Gewebe aus. Der Reiz zu dieser Bindegewebswucherung wird aber hauptsächlich durch die nekrotischen Herde gegeben. Liegt ein Herd im Bereiche des portalen Gewebes, so wird er natürlich in die Bindegewebswucherung hineingezogen, zuvor aber wird der nekrotische Herd immer mehr oder weniger resorbirt. —



16317