

## XX.

## Ueber hypertrophische und atrophische Lebereirrhose.

Von Prof. Ackermann in Halle.

(Hierzu Taf. XI.)

Jene bekannte und vielbesprochene Form der fibrösen Hepatitis, welche seit Laennec den Namen Lebereirrhose führt, ist zwar nicht, wie zuweilen irrthümlich angegeben wird<sup>1)</sup>, von dem genannten Autor entdeckt worden, wohl aber ist er es gewesen, der zuerst hervorgehoben hat, dass die Grösse der Leber in dieser Krankheit abnehme und dass die Atrophie eine constante Eigenthümlichkeit der cirrhotischen Leberentartung sei. *Le foie est toujours atrophié quand il contient des cirrhoses* sagt Laennec<sup>2)</sup>, und anscheinend mit Recht, denn zahllose Beobachtungen haben gezeigt und zeigen noch täglich, dass Cirrhose und Atrophie der Leber zusammenfallen; ja es hat diese Thatsache in dem auch für diese Krankheit gebräuchlich gewordenen Namen der Granularatrophie einen bezeichnenden Ausdruck gefunden.

In dem Maasse jedoch, wie unsere Kenntnisse von der Histogenese dieses Krankheitsprozesses wuchsen, und die Ueberzeugung sich befestigte, dass derselbe wesentlich in der Neubildung eines nach und nach schrumpfenden Bindegewebes bestehe, machte sich auch die Vermuthung, und später selbst die bestimmte Behauptung geltend, dass die Lebereirrhose mit einem Stadium der Hypertrophie beginnen müsse, weil, wie man voraussetzte, das neu sich entwickelnde Bindegewebe zu der intacten Parenchymmasse des erkrankenden Organes hinzukomme. Diese, also weniger auf directen Wahrnehmungen, als auf theoretischen Schlüssen basirende, zuerst von Becquerel<sup>3)</sup> vertretene Vorstellung, schien in der Folge durch

<sup>1)</sup> Wunderlich, Handb. d. Pathol. u. Therapie. 1. Ausgabe. Bd. 3. S. 1104.

<sup>2)</sup> *Traité d'auscultation médiate*. Part. 2. Sect. IV. Obs. XXXV.

<sup>3)</sup> *Recherches anat.-path. sur la cirrhose du foie*. Arch. gén. de méd. Avril 1840. p. 405.

eine Reihe von Beobachtungen bestätigt zu werden, in denen die cirrhotische Leber sowohl bei der klinischen, wie auch bei der anatomischen Untersuchung eine zweifellose Hypertrophie erkennen liess. Einzelne Beobachter haben sogar Gelegenheit gehabt, den allmählichen Uebergang des hypertrophischen Zustandes der Leber in den atrophischen während des Verlaufes der Krankheit zu verfolgen. So Richard Bright, welcher bereits vor mehr als 40 Jahren, nach einer Angabe von Charcot<sup>1)</sup>, Derartiges beobachtet haben soll, und in neuerer Zeit Dr. Stricker<sup>2)</sup>, der in einem auf der Traube'schen Klinik behandelten, mit erheblicher Verfettung der Leberzellen complicirten Fall von Hepatitis interstitialis die Höhe der Leberdämpfung in der Parasternallinie während eines Monats von 24 Cm. auf 11 Cm. abnehmen sah und bei der Section dieses Falles eine weit unter der normalen Grösse liegende Atrophie der Leber constatirte.

Es ist aber auch durch Beobachtungen am Leichentisch festgestellt worden, dass die cirrhotische Leber ihre normalen Dimensionen erheblich überschreiten kann. Nicht etwa blos in einem Zustande, den man als den Ausdruck eines früheren Stadiums angesehen hat und auch gegenwärtig noch vielfach ansieht, sondern auch bei vorgeschrittener Schrumpfung, grobkörniger Oberfläche und äusserst derber, beim Durchschneiden ein knirschendes Geräusch bedingender Consistenz.

Ebenfalls schon Bright<sup>3)</sup> berichtet von einem 15jährigen Knaben, der während des Lebens die charakteristischen Erscheinungen der Cirrhose darbot und dessen Leber bei der Autopsie, trotz grosser Härte und Schwere und trotz tiefgefurchter, böckeriger Oberfläche und körniger Schnittfläche, eine den normalen Umfang und mehr als ein Drittel übertreffende Vergrösserung zeigte. Einzelne Beobachtungen von E. Wagner, Liebermeister, Cornil<sup>4)</sup> und Anderen scheinen ebenfalls hierher zu gehören. Indessen bilden alle solche Fälle, in denen die Leber hypertrophisch und da-

<sup>1)</sup> Leçons sur les maladies du foie. p. 225.

<sup>2)</sup> Charité-Annalen. Jahrg. 1874. S. 324.

<sup>3)</sup> Reports on medical cases. p. 93. Case XXVI.

<sup>4)</sup> E. Wagner, Arch. d. Heilk. Jahrg. III. S. 469. — Liebermeister, Beiträge z. pathologischen Anatomie und Klinik d. Leberkrankheiten. S. 59, 68. — Cornil, Arch. de physiologie. 1874.

neben hart und grob granulirt war, doch nur Ausnahmen. Denn in der grossen Mehrzahl der Befunde von cirrhotischen und zugleich hypertrophischen Lebern zeigten dieselben eine entweder nur mit undeutlichen, kleinen und flachen Granulationen versehene oder selbst vollkommen glatte Oberfläche. Solche Beobachtungen sind vor noch nicht sehr langer Zeit ganz allgemein auf frühere Entwicklungsstadien der cirrhotischen Degenerationen bezogen worden<sup>1)</sup>, insofern man ohne Bedenken annahm, dass aus diesem hypertrophischen und zugleich wenig oder gar nicht granulirten Zustand der Leber erst allmählich, unter fortschreitender Schrumpfung des neugebildeten Bindegewebes, eine in der Regel mit gröberer Granulirung verbundene Consistenzzunahme der Leber hervorgehe. Die mit glatter oder fein granulirter Leberoberfläche auftretende Hepatitis interstitialis diene zum „Beweis, dass im Beginn der Cirrhose durch die Wirkung des interlobulären Gewebes eine sehr beträchtliche Vergrösserung des Organs bewirkt werden könne“ (Liebermeister). Sie ist es gewesen, welche zusammen mit der Ueberlegung, dass durch die Bindegewebsproliferation nothwendig eine Volumenzunahme der Leber herbeigeführt werden müsse, den Grund abgegeben hat für die seit mehr denn 25 Jahren mit grosser Bestimmtheit, namentlich in den Lehr- und Handbüchern sich wiederholende Angabe von dem Vorkommen eines mit Hypertrophie verlaufenden Initialstadiums der Lebercirrhose, einer Hypertrophie, welche eben durch die Entwicklung des neoplastischen, succulenten, noch nicht geschrumpften Bindegewebes bedingt sein sollte<sup>2)</sup>.

Diese Ansicht, nach welcher also die hypertrophische, mit glatter oder undeutlich granulirter Oberfläche versehene indurirte Leber das erste Stadium der Cirrhose repräsentiren sollte, hat indessen trotz ihrer allgemeinen Verbreitung eine allmählich immer grösser gewordene Zahl von Gegnern gefunden. Nachdem bereits

<sup>1)</sup> Liebermeister, a. a. O. S. 62.

<sup>2)</sup> Bamberger, Krankheiten des chylopoetischen Systems. Aufl. 1. S. 564. — Niemeyer, Lehrb. der speciellen Pathologie und Therapie. Aufl. 1. Bd. 2. S. 603. — Förster, Lehrb. d. path. Anatomie, Aufl. 9, herausgegeben von Siebert. S. 264. — Th. Thierfelder, Leberkrankheiten, in v. Ziemssen's Handbuch. Bd. 8. S. 158.

Réquin<sup>1)</sup>, Gubler<sup>2)</sup>, Grisolle und Jaccoud<sup>3)</sup> sich dahin geäußert hatten, dass diese Veränderung der Leber, weil man sie zuweilen an der Leiche beobachte, nicht als das erste Stadium, sondern als eine besondere Species der Lebercirrhose aufzufassen sei, trat zuerst R. B. Todd<sup>4)</sup> im Jahre 1857 mit der bestimmten Behauptung hervor, dass dieselbe überhaupt nichts mit der Lebercirrhose gemein habe, sondern vielmehr eine besondere, streng von ihr zu trennende Krankheit darstelle. Die Cirrhose erzeuge, wie Todd weiter ausführte, von Anfang an, wenn sie nicht etwa mit fettigen oder amyloiden Veränderungen complicirt sei, eine Atrophie; die indurative Hypertrophie der Leber (interstitielle hypertrophische Hepatitis) dagegen könne in späteren Stadien zwar ebenfalls in eine Volumensabnahme des Organs übergehen, bleibe aber gewöhnlich bis zum Tode persistent, oder führe doch mindestens niemals zu einer Atrophie, bei welcher die Leber sich bis auf ihr normales Volumen, geschweige denn bis unter dasselbe verkleinere. Auch unterscheide sich diese Hypertrophie durch regelmässigeren und intensiveren Icterus, sowie durch vollständiges Fehlen oder geringe Entwicklung des Ascites von der Cirrhose.

Damit waren, abgesehen von den noch zu erwähnenden histologischen Differenzen, bereits die wichtigsten Thatsachen hervorgehoben, welche den späteren Beobachtern als Unterscheidungsmerkmale zwischen der Cirrhose und der indurativen Hypertrophie dienen sollten, und es war daher kaum noch als ein Fortschritt in diesen Anschauungen aufzufassen, dass P. Ollivier<sup>5)</sup> 1871, gestützt auf im Wesentlichen dieselben Gründe wie Todd, jede der beiden Krankheiten als selbständige und unabhängig von einander verlaufende Vorgänge von Neuem bezeichnete.

Auf diese Weise war der früher einheitliche Krankheitsbegriff der Cirrhose in zwei verschiedene Krankheiten zerlegt worden, von denen die eine den Namen der atrophischen, die andere den der

<sup>1)</sup> Union méd. 1849.

<sup>2)</sup> Thèse d'agrégation sur la cirrhose du foie. 1853.

<sup>3)</sup> Traité de pathologie. Tome II. p. 429.

<sup>4)</sup> Abstract of a clinical lecture on the chronic contraction of the liver. Med. Times and Gaz. 1857. Decbr. 5.

<sup>5)</sup> Mémoire pour servir à l'histoire de la cirrhose hypertrophique. Union méd. 1871. No. 68, 71, 75.

hypertrophischen Cirrhose erhielt, und ich werde im Nachfolgenden diese Namen gleichfalls benutzen, ohne jedoch damit behaupten zu wollen, dass die atrophische Cirrhose, wie Todd meinte, in der That von Anfang an und während ihres ganzen Verlaufes atrophisch sein müsse.

Inzwischen hatte aber auch die histologische Forschung zu Ergebnissen geführt, welche wohl geeignet erschienen, der Trennung beider Krankheiten von einander einen noch bestimmteren Ausdruck zu verleihen. Von Charcot und Luys<sup>1)</sup> war 1859 in einer Mittheilung an die Société de Biologie hervorgehoben worden, dass bei der atrophischen Cirrhose die Bindegewebsneubildung in der Regel darauf beschränkt bleibe, die Acini zu umhüllen, während sie bei der hypertrophischen Cirrhose tiefer in das secernirende Parenchym der Leber eindringe und die einzelnen Zellen desselben umschliesse und einrahme. Erst 1874, also 15 Jahre später, wurden diese Angaben im Wesentlichen bestätigt durch G. Hayem<sup>2)</sup>, der an zwei Fällen von hypertrophischer Cirrhose neben einer enormen Verdickung des interlobulären Bindegewebes auch eine sehr erhebliche Neubildung von Bindegewebe innerhalb der Läppchen beobachtete, durch welches die Leberzellenreihen zu unregelmässigen Gruppen aus einander gedrängt waren. Wenige Monate darauf hat Cornil<sup>3)</sup> in einem Falle, der höchst wahrscheinlich ebenfalls der hypertrophischen Cirrhose zugezählt werden muss, auf das von deutschen Beobachtern bei anderen Leberkrankheiten schon früher beschriebene Netz von „neugebildeten Gallenkanälchen“ im interlobulären Bindegewebe aufmerksam gemacht, von welchem Hanot<sup>4)</sup> dann später behauptete, dass es sich in der Regel nur bei der hypertrophischen Cirrhose entwickle, nicht dagegen, oder doch nur ausnahmsweise und spärlich, bei der atrophischen Cirrhose nachweisen lasse. Und endlich haben Charcot und Gombault<sup>5)</sup> die fundamentale Veränderung bei der hypertrophischen

<sup>1)</sup> Bei Hanot, *Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie*. Paris 1876. p. 15.

<sup>2)</sup> Contribution à l'étude de l'hépatite interstitielle chronique avec hypertrophie. Arch. de physiol. norm. et path. 1874. Janv. p. 126.

<sup>3)</sup> Note pour servir à l'histoire anatomique de la cirrhose hépatique. Arch. de physiol. norm. et path. 1874. Mai et Juin. p. 265.

<sup>4)</sup> A. a. O. S. 34.

<sup>5)</sup> Contribution à l'étude anatomique des différentes formes de la cirrhose du

Cirrhose, wenigstens bei derjenigen Form, die von Hanot als Cirrhose hypertrophique avec ictère bezeichnet worden ist, in einer Entzündung der Gallenwege gesucht, von welcher die zur Hypertrophie führende Neubildung des Bindegewebes unter gleichzeitiger, oft sehr excessiver Entwicklung neuer Gallenkanälchen ihren Ausgang nehmen sollte, um dann in systematischer Weise von der Peripherie der Acini gegen das Centrum vorzuschreiten.

Es war somit eine Reihe von klinischen, anatomischen und histologischen Thatsachen gesammelt, durch welche der Beweis erbracht werden sollte, dass die atrophische und hypertrophische Cirrhose zwei verschiedene Krankheiten seien. In Deutschland, dessen doch sonst nicht eben dürftige casuistische Literatur übrigens bis jetzt keinen als „hypertrophische Cirrhose“ unterschiedenen Fall aufzuweisen hat, werden gleichwohl diese Beweismittel noch nicht allgemein als bindende betrachtet.

Th. Thierfelder hat zwar, obschon er ein hypertrophisches Stadium der gewöhnlichen Cirrhose zugesteht<sup>1)</sup>, die hypertrophische Cirrhose als eine besondere Krankheit anerkannt<sup>2)</sup>. Birch-Hirschfeld<sup>3)</sup> dagegen sieht die mit Vergrößerung der Leber verbundene Wucherung des interstitiellen Gewebes als das erste Stadium der cirrhotischen Schrumpfung an und weist die Existenzberechtigung der hypertrophischen Cirrhose als besondere Krankheit mit Bestimmtheit zurück. Und Küssner<sup>4)</sup>, der neueste Autor in dieser Frage, glaubt ebenfalls nicht, dass die Annahme zweier grundverschiedener Formen der Cirrhose durch die bisherigen Beobachtungen mit genügender Sicherheit zu erweisen sei.

Folgenden, zur Entscheidung dieser Frage geeigneten Fall habe ich im vorigen Jahre secirt und genauer untersucht.

1. Er betrifft einen 30jährigen Mann, welcher etwa 4 Wochen vor seinem Tode in die innere Abtheilung der hiesigen stationären Klinik aufgenommen war<sup>5)</sup>.

foie. Arch. de physiol. norm. et path. 1876. p. 463 und Charcot. Leçons sur les maladies du foie et des reins. Paris 1877. p. 213.

<sup>1)</sup> A. a. O. S. 158.

<sup>2)</sup> A. a. O. S. 196.

<sup>3)</sup> Lehrb. der path. Anat. S. 939.

<sup>4)</sup> Sammlung klin. Vorträge von Volkmann. No. 141. S. 10.

<sup>5)</sup> Die klinischen Notizen verdanke ich den gütigen Mittheilungen der Herren Weber und Kobert.

Zwei Jahre früher hatte derselbe, nachdem er im Winter in's Wasser gefallen war, Schmerzen in der rechten Seite, Fieber und Icterus, verbunden mit Stuhlverhaltung, bekommen. Das Fieber war bald geschwunden, die Obstruction aber hatte erst etwa 9 Wochen vor seinem Eintritt in die Klinik aufgehört und war in profuse und hartnäckige Diarrhöen übergegangen, welche, ebenso wie der Icterus und die Schmerzen im rechten Hypochondrium, bei seiner Reception noch andauerten.

Am 14. Februar (1879) reicht die Leberdämpfung in der Mamillarlinie vom unteren Rande der 4. bis zum unteren Rande der 6. Rippe, in der Sternallinie etwa bis zur Mitte des Schwertfortsatzes und erstreckt sich nach links bis in die vordere Axillarlle. In der linken Mamillarlinie beginnt sie an der 5. Rippe und reicht bis zum Rippenbogen. Profuse Diarrhöen dauern trotz Anwendung verschiedener Medicamente fort, und das Körpergewicht nimmt im Lauf einer Woche um 17 Pfund (!) ab. Schmerzen in der Lebergegend haben ebenfalls fortbestanden und nehmen noch zu, steigern sich namentlich auch bei Berührung. Leberdämpfung bleibt dieselbe. Inanitionserscheinungen bei fortdauernden, wenn auch etwas verminderten Durchfällen. Im Urin Eiweiss und einige Cylinder. Galliges Erbrechen, Collapsus. Patient stirbt am 16. März.

Section am 17. März. Mitteltgrosser, magerer männlicher Körper. Allgemeiner Icterus mässigen Grades. An der hinteren Körperfläche spärliche Todtenflecke. Bauch sehr stark eingesunken. Hautdecken äusserst atrophisch, ebenso die gesammte Musculatur, welche übrigens, mindestens am Rumpf, eine ziemlich rein rothe Farbe besitzt. Der linke Leberlappen überragt den Schwertfortsatz um etwa  $8\frac{1}{2}$  Cm. und liegt auch nach der Seite hin in entsprechendem Umfang zu Tage, ja er erstreckt sich bei seiner Ausdehnung nach links noch weiter nach unten, als in der Mitte, reicht sodann weit bis in's linke Hypochondrium hinein und bedeckt die Milz in ihren oberen und vorderen Theilen in einer Breite von etwa 4 Cm. Das Zwerchfell steht beiderseits am unteren Rande des vierten Rippenknorpels. In der Bauchhöhle befindet sich keine Flüssigkeit.

Die Lungen liegen beide ziemlich weit nach hinten, die linke ist etwas mit dem Herzbeutel verwachsen, übrigens frei, die rechte desgleichen. In den hinteren Abschnitten beider Lungen kleine atelectatische Heerde, sonst beide durchweg lufthaltig, ziemlich blutarm.

Das Herz mässig fest zusammengezogen, rechts eine grosse, links eine geringe Menge fester frischer Gerinnsel einschliessend. Herzfleisch blass, durchscheinend, nicht mürbe.

Der Magen wird vollständig durch den stark vergrösserten linken Leberlappen bedeckt und enthält eine grosse Menge grüngalliger Flüssigkeit. Seine Schleimhaut eben so wenig wie die des Duodenums geröthet, geschwollen oder sonst eine Spur von Katarrh zeigend. Im ganzen Darm ein gallig tingirter, dünnflüssiger Inhalt. Schleimhaut des Dünndarms und Dickdarms mehrfach in grösserer Ausdehnung leicht geschwollen, geröthet und mit einem trüben, zähen, mässig fest anhaftenden Secret bedeckt. Die Schleimhaut des Ductus choledochus in ihrer ganzen Ausdehnung weiss, glatt, mit einer ganz spärlichen Menge blässgelben Schleims bedeckt. Sein Lumen überall von normaler Weite, auch in der Portio intestinalis keine Spur eines Hindernisses für den Abfluss der Galle. Die Drüsen

in der Porta hepatis nicht verändert. Pfortader nicht erweitert, enthält neben dunklem dünnflüssigem Blut ein kleines Speckhautgerinnsel.

Milz etwa doppelt so gross wie normal, 16 Cm. lang, 9 Cm. breit, 5 Cm. dick, derb, von mittlerem Blutgehalt, die Milzbläschen ausserordentlich deutlich, die Pulpa blassroth, etwas durchscheinend, homogen.

Die linke Niere ebenfalls ziemlich gross, 12 Cm. lang, 5 Cm. breit,  $4\frac{1}{2}$  Cm. dick, ihre Kapsel leicht abzulösen. Blutgehalt gering, in beiden Substanzen ziemlich gleich. Rechte Niere von gleicher Beschaffenheit wie die linke, nur etwas kleiner. Harnblase leer.

Aorta von mittlerer Weite, sehr vollkommen elastisch, nirgends eine Spur von Sclerose.

Die Leber wiegt 2600 Grm. Ihr rechter Lappen ist von annähernd normaler Form und Grösse, der linke dagegen ist ausserordentlich hypertrophisch und besitzt eine Breite von 17 Cm., eine Tiefe von 24 Cm. und eine grösste Dicke von 9 Cm. Der scharfe Rand der Leber ist in seiner ganzen Ausdehnung, also auch am rechten Lappen, etwas gerundet. Die Serosa zeigt an der ganzen Oberfläche der Leber mehrfache, jedoch nicht besonders zahlreiche, fleckige Verdickungen. Am linken Lappen ist sie stark gespannt, glänzend und sehr transparent, so dass man hier überall, mit Ausnahme der verdickten Stellen, die Acini als grosse, röthlich-braune, etwas verwaschene, in einer blassgrauen Grundmasse liegende Flecke sehr deutlich erkennen kann. Die Oberfläche der Leber ist am linken Lappen vollkommen glatt. Erst wenn man das Organ mit seiner concaven Fläche auf den Tisch legt und dadurch eine Abplattung desselben herbeiführt, entsteht an der convexen Fläche dieses Lappens eine feinhöckerige Beschaffenheit. Die prominirenden Stellen werden aber nicht etwa durch die Acini, sondern vielmehr, wenigstens hauptsächlich, durch das zwischen denselben befindliche Gewebe gebildet. Dieses wird durch den Druck in die Höhe gedrängt, welcher in Folge der Ausbreitung der concaven Fläche von den Seiten und von unten her auf die oberen Gegenden der Leber ausgeübt wird, und es verschwindet daher das granulirte, oder richtiger chagrinirte Aussehen der Oberfläche auch in demselben Augenblicke, wo man die Leber von ihrer ebenen Unterlage entfernt. Die convexe, und in noch höherem Grade die concave Oberfläche des rechten Lappens ist von einer Anzahl flacher Vertiefungen und schmaler, seichter Furchen unterbrochen, durch welche eine entsprechende Menge flachbühgeliger Prominenzen theilweise begrenzt wird. Dieselben sind sehr umfangreich, bis zu einigen Centimetern und darüber im Durchmesser, treten wegen ihrer geringen Höhe und der oft sehr undeutlichen Entwicklung ihrer Grenzen nicht immer scharf hervor und haben nicht die geringste Aehnlichkeit mit den bekanntlich weit kleineren, meist scharf begrenzten und steileren Granulis an der Oberfläche einer Leber mit gewöhnlicher Cirrhose. Das Leberparenchym ist sehr fest, zäh und von mässiger Härte, welche im rechten Lappen, besonders in der Nähe seines äusseren Randes, noch etwas grösser ist, als im linken. Auf der Schnittfläche dieses letzteren ist die schon durch dessen Serosa deutlich erkennbare acinöse Zeichnung sehr bestimmt zu unterscheiden. Man sieht die Läppchen als grosse, dunkelbräunlich-rothe, etwas verwaschene Flecke, umgeben von breiten zusammenhängenden Zügen eines weisslich-grauen Gewebes, oder richtiger, in Form von zum Theil mit ein-



ander verschmolzenen Inselchen in einer weisslichen Grundmasse liegend, welche letztere übrigens die ersteren im Niveau der Schnittfläche ein wenig überragt und klaffende Durchschnitte kleinerer Arterienzweige deutlich erkennen lässt. Auch die Durchschnitte der kleineren und kleinsten Lebervenen klaffen auf der Schnittfläche. So etwa ist das Verhalten des Leberparenchyms in der ganzen Ausdehnung des linken Lappens, indessen werden die Acini doch in seinen weiter nach rechts gelegenen Abschnitten schon etwas kleiner. Diese Verringerung ihres Umfanges nimmt im rechten Leberlappen noch zu, und zwar etwa in demselben Verhältniss, in welchem man von links nach rechts weiterschreitet. Demgemäss sind die Acini am rechten Leberrande von äusserster Kleinheit und mit blossen Auge schwer zu erkennen. Bei der Besichtigung feiner Schnitte auf weisser Unterlage sieht man sie als etwa sandkorngrosse Gebilde mit verwaschenen Grenzen und von hellbräunlich-grauer Farbe. Auch tritt im rechten Lappen, und besonders in der Gegend seines äusseren Randes, eine Differenz zwischen dem Niveau der Acini und des Zwischengewebes auf der Schnittfläche nicht deutlich hervor.

In der Gallenblase befinden sich etwa 30 Grm. dickflüssiger, schmutzigrüner Galle.

Mikroskopischer Befund. Als auffallendste Veränderung zeigt sich in der ganzen Leber eine ausserordentliche Masse neugebildeten Bindegewebes, welches nicht allein zwischen den Acinis, sondern auch innerhalb derselben zwischen den Reihen der Leberzellen und in der Umgebung der Centralvenen angehäuft ist. Es bildet breitere und schmälere, die Acini oder deren Reste trennende Strassen, welche zahlreiche Seitenzweige in die Substanz derselben abgeben. Diese letzteren sind ebenfalls von verschiedener Breite, häufig an ihrer Basis, d. h. da, wo sie von den interacinosen Zügen entspringen, am breitesten und allmählich in ihrem Verlauf gegen das Centrum zu sich mehr und mehr verschmälernd, überhaupt aber von sehr unregelmässiger Form, mit ihrer bald rasch, bald langsam sich verjüngenden Spitze den Rand des Acinus entweder nur wenig überschreitend, oder tiefer in ihn eindringend, ja zuweilen ihn vollständig durchbrechend und in einzelne Fragmente zerlegend. Entsprechend dieser Unregelmässigkeit in der Form und Grösse der in den Acinus übergreifenden zungen-, zacken-, pyramidenförmigen oder sonst wie gestalteten Bindegewebsfortsätze ist natürlich auch die Form und Grösse der zwischen den Bindegewebsmassen enthaltenen Reste des Leberparenchyms eine sehr verschiedene; die Grösse um so verschiedener, als in der That nicht jeder einzelne Acinus durch Bindegewebe von seinen Nachbarn getrennt ist, sondern hie und da zwei, auch wohl drei und mehr noch unter einander zusammenhängen und von gemeinsamen Bindegewebsstrassen umschlossen sind, welche dann gewöhnlich an den natürlichen Grenzen der Acini besonders breite und lange Fortsätze abgeben. Theils aus diesem partiellen Zusammenhang einzelner Acini unter einander, theils aus der Zerrissenheit derselben durch die mehr oder weniger tief in sie eindringenden, sehr verschieden geformten Bindegewebsfortsätze, erklären sich auch die äusserst mannichfaltigen Gestalten der von dem neugebildeten Bindegewebe umschlossenen inselförmigen Parenchymreste der Leber. Sie sind demgemäss bald klein, rundlich, bald von bedeutender Grösse, zackig, und senden ihrerseits ebenfalls zahlreiche Fortsätze in das umgebende Bindegewebe aus, welche in Grösse und Form natür-

lich ebenso sehr differiren, wie die zwischen ihnen sich einschiebenden Bindegewebszacken. In continuirlichem Zusammenhang mit diesen letzteren oder mit den breiten interacinösen Bindegewebsstrassen stehen schmalere, das Innere der Acini vorwiegend in radiärem Verlauf durchsetzende Bindegewebszüge. In der Richtung gegen die Centralvene zu erreichen sie diese sehr häufig und conflairen in grösserer oder geringerer Entfernung von derselben zu einer dickeren bindegewebigen, das Gefäss umgebenden, auf dem Querschnitt ringförmig sich darstellenden Scheide. Diese, vorzugsweise radlär, aber auch in anderen Richtungen verlaufenden Bindegewebszüge schieben sich ein zwischen die Leberzellenbalken, welche sie isoliren und natürlich in demselben Maasse von einander entfernen, in welchem sie selbst oder die in ihrer Substanz verlaufenden Capillaren voluminöser oder weiter sind, so dass also unter Umständen die einzelnen Leberzellenreihen auch sehr weit auseinander gerückt werden. Das gesammte hyperplastische Bindegewebsgerüst der Leber besteht somit aus einem, durch die dicken interacinösen Balken gebildeten Netzwerk, dessen einzelne Maschen noch wieder ein feineres Netz einschliessen, welches die Leberzellen trägt.

Im Ganzen scheint die Menge des Bindegewebes im rechten Lappen beträchtlicher zu sein, als im linken. Wenigstens sind dort in der Regel die interlobulären Strassen breiter, die im Inneren der Acini verlaufenden Züge dicker, als hier. Aber in demselben, ja in noch höherem Grade, wie die Menge des Bindegewebes wächst, nimmt die Menge des Leberparenchyms ab, dergestalt, dass also im rechten Lappen, und namentlich am rechten Rande desselben überhaupt nur noch spärliche Reste von demselben verbleiben.

Die Structur des neugebildeten Bindegewebes stimmt in beiden Leberlappen ziemlich vollständig überein. Sie ist vorwiegend feinfibrillär, und die einzelnen, in ihrer Dicke nicht erheblich differirenden und nicht zu Fascikeln geordneten Fibrillen verlaufen parallel oder unter spitzen Winkeln sich kreuzend und verbindend, hie und da von ganz vereinzelt schmalen, glänzenden Kernen unterbrochen. Häufig aber stösst man im Bindegewebe, und zwar sehr viel häufiger in dem des linken, als in dem des rechten Lappens auf umfängliche und dichte Anhäufungen von Lymphzellen, welche entweder in längeren, ein- oder mehrzeiligen Reihen angeordnet, oder mehr vereinzelt, in Maschenräumen der fibrillären Substanz zerstreut sind. Sie finden sich sowohl in den feineren, das Innere der Acini durchsetzenden Bindegewebszügen, wie auch in den breiten, dieselben äusserlich umschliessenden Massen und sind anscheinend ganz regellos und unabhängig von anderen, im Bindegewebe vorhandenen Gebilden aufgespeichert, d. h. man überzeugt sich nirgends mit Sicherheit, dass sie allein oder auch nur vorwiegend, etwa in der nächsten Umgebung der Blutgefässe oder der Gallenwege angehäuft seien.

Was aber bei der Untersuchung des neugebildeten Bindegewebes, namentlich an Tinctionspräparaten, besonders deutlich hervortritt, das sind eigenthümliche, zum Theil den interacinösen Gallenkanälen ähnliche Epithelröhrchen, welche an einigen Stellen nur spärlich, an anderen dagegen in sehr grosser Menge vorhanden sind. Sie finden sich überall im neoplastischen Bindegewebe. In den breiten Zügen zwischen den Acinis, innerhalb der Acini zwischen den Reihen der Leberzellen, und in der Umgebung der Centralvene. Ihre Anordnung und ihr Verlauf zeigt be-

deutende Verschiedenheiten. Zu einem Theil verlaufen sie gestreckt oder leicht gekrümmt, auch geschlängelt, oft in mehrfacher, selbst in grosser Anzahl neben einander und zuweilen nur durch sehr geringe zwischenliegende Bindegewebismengen getrennt. Einige sind ausserordentlich lang und geben nur spärliche Seitenzweige ab, zeigen aber zuweilen kurze und dichte Windungen oder stark convexe hakenförmige Biegungen und scheinen hie und da, zusammen mit ähnlichen gekrümmt verlaufenden Kanälen knäueelförmige Anordnungen einzugehen. Zu einem anderen Theil erscheinen die Kanälchen flach bogenförmig gekrümmt und an vielen Stellen erhält man bei ihrer Untersuchung den Eindruck, als träten sie unter einander mittelst zahlreicher Verbindungen zu netzförmigen Figuren zusammen. Ihre Breite zeigt bedeutende, etwa zwischen 5 und 50  $\mu$  liegende Differenzen und an solchen Stellen, wo ein Kanal sich theilt oder einen Seitenzweig abgiebt, ist gewöhnlich eine bedeutendere und plötzliche Breitenzunahme erkennbar.

Neben und zwischen diesen Kanälchen, oft sich mit ihnen berührend und anscheinend auch hie und da mit ihnen anastomosirend, finden sich, ebenfalls vom neugebildeten Bindegewebe umgeben, theils mehr grade, theils gekrümmt verlaufende Schläuche, welche aus Reihen von deutlichen, wenn auch etwas atrophischen, ein Lumen umschliessenden Leberzellen bestehen.

Die Epithelien, welche jene anscheinend netzförmig zusammenhängenden Kanälchen auskleiden, sind je nach der Weite derselben von sehr verschiedener Grösse und Gestalt. In den engsten Kanälchen sind sie äusserst flach und haben stark abgeplattete, undeutliche, oft kaum erkennbare Kerne, ja in den allerfeinsten, etwa 5  $\mu$  breiten Gebilden dieser Art scheint zuweilen nur eine einfache Reihe kleiner kernloser Epithelplättchen enthalten zu sein. Aber in demselben Maasse, in welchem die Weite der Kanälchen zunimmt, tritt auch mit immer grösserer Deutlichkeit auf dem Längsschnitt eine Doppelreihe, auf dem Querschnitte ein Ring von 3—4 und mehr Epithelien hervor, durch welchen ein Lumen umgrenzt wird. Gleichzeitig mit der Erweiterung des Kanals und der Vermehrung seiner Epithelien nehmen diese letzteren auch an Grösse zu. Die Anfangs abgeplattete Zelle wird kubisch, ihr niedriger und flacher Kern, dessen Längsdurchmesser zuerst parallel der Axe des Kanälchens lag, wird, falls er überhaupt erkennbar ist, kuglig und nach und nach geht die Zelle vollständig in eine echte Cylinderzelle über, wie dieselbe die grösseren, in der Regel mehr gestreckt oder leicht gekrümmt verlaufenden Kanälchen dieser Art auskleidet.

Ausser diesen zahlreichen, in ihrer Anordnung, ihrem Verlauf und ihrer Breite so viele Verschiedenheiten zeigenden Kanälchen finden sich in dem neugebildeten Bindegewebe noch zahlreiche Röhrchen in Form von kurzen, meist rechtwinklig abgestumpften, isolirten, in verschiedenen Richtungen liegenden Stäbchen oder Bälkchen vor, welche theils gerade, theils einfach gekrümmt oder mehrfach kurz geschlängelt verlaufen und häufig kürzere oder längere, übrigens ihnen vollständig auch in ihrer Breite gleichende Seitensprossen besitzen. Diese Stäbchen und Bälkchen sind aber sicher nicht als eine besondere Form, sondern vielmehr als Theile der beschriebenen Kanälchen aufzufassen, welche durch den Präparationschnitt aus ihrem Zusammenhang getrennt wurden.

Die Leberzellen besitzen kaum irgendwo ihre normale Grösse, bleiben vielmehr

meistens sehr bedeutend unter derselben und befinden sich offenbar fast sämtlich auf dem Wege einer progressiven Atrophie. Im Allgemeinen sind sie um so kleiner, je grösser die Masse des in ihrer nächsten Umgebung befindlichen Bindegewebes ist, also in der Gegend der Ränder der Acini, entsprechend der hier meistens stärkeren Bindegewebsentwicklung, von geringerer Grösse, als in der Nähe der Centra. Ihr Protoplasma zeigt nirgends eine Spur von Fett, ist aber in den grösseren von ziemlich grobkörniger Beschaffenheit. Gleichwohl sieht man in ihnen und auch in den mittelgrossen Zellen den auf Picrocarmin eine blassrothe Farbe annehmenden Kern meistens ziemlich bestimmt. In den kleinsten scheint er ganz zu fehlen. Auch zeigen diese letzteren bei mittelstarken Vergrösserungen ein homogenes, glänzendes Protoplasma, in welchem erst bei der Untersuchung mit sehr starken Systemen eine äusserst feine Granulirung erkennbar wird. Fast alle Leberzellen sind scharf begrenzt, einige wenige haben rauhe, wie ausgebröckelte Ränder oder zeigen in der Umgebung ihres Kerns spärliche, unregelmässig begrenzte Protoplasma-reste, wahrscheinlich nur, weil der ohnehin schon brüchigere Zellkörper bei der Präparation leichter zu zertrümmern war.

Innerhalb der durch das neugebildete Bindegewebe vielfach zerklüfteten Acini zeigen sich die Leberzellen in sehr charakteristischen Gruppierungen. Sie bilden nemlich längliche, gerade oder gebogen verlaufende, zuweilen unter einander zusammenhängende Figuren von vorwiegend radiärem Verlauf, welche in ihrer Anordnung sofort an Leberzellenbalken erinnern,\* sich aber von ihnen dadurch unterscheiden, dass sie in der Längsansicht gewöhnlich aus zwei neben einander verlaufenden Zellenreihen bestehen, während sie im Quer- oder Schrägschnitt eine Zusammensetzung aus drei bis fünf pyramidenförmigen Zellen erkennen lassen. Im Centrum dieser Zelleylinder kann man häufig einen feinen Kanal unterscheiden, der, wenn man den ganzen Cylinder als einen Drüsengang auffasst, das Lumen dieses Ganges darstellen würde. Doch ist zu bemerken, dass die Leberzellen zuweilen nicht allein mit ihrer gegen dieses Lumen zu gerichteten Seite, sondern auch mit ihren übrigen Flächen einander nicht unmittelbar berühren, vielmehr durch schmale Interstitien von einander getrennt sind, wie sie auch zwischen der Basis der Zellen und der ihr gegenüberliegenden bindegewebigen Kanalwand sich finden.

Was endlich noch die Blutgefässe der Leber anbelangt, so zeigte sich zunächst, dass die Verbindung zwischen Pfortader und Lebervenen intact war, da eine Injection (Berlinerblau in Lelm) in die erstere die gesamten Capillaren der Acini vollkommen füllte und in die Centralvenen vordrang. Etwa in der Mitte der grossen interacinosen Bindegewebszüge sieht man die Pfortaderzweige verlaufen und einzelne kleinere Seitenästen abgeben, aus denen sich dann zahlreiche, theils gestreckt, theils gewunden verlaufende, weite Maschen bildende Capillaren entwickeln, welche sich Anfangs noch im interlobulären Bindegewebe verbreiten, um sodann in das Gefässnetz im Inneren der Acini überzugehen. Dieses Gefässnetz unterscheidet sich aber in mehrfacher Beziehung von dem normalen. Zunächst sind die dasselbe bildenden Capillaren durchweg weiter, an manchen Stellen selbst viel weiter, als normal, ja man findet nicht selten, dass ein einzelnes weiteres, mit der Pfortader zusammenhängendes Gefäss den Acinus im radiären Verlauf durchsetzt, um direct in die Centralvene einzumünden. Eine derartige Gefässverbindung nimmt in ihrem

Verlauf zahlreiche erweiterte Capillaren des Acinus auf und darf aus diesem Grunde, sowie wegen ihrer Lage und ihrer Communication mit Lebervene und Pfortader ebenfalls als ein erweitertes Capillargefäss aufgefasst werden. Von den Leberzellen sind die den Acinus durchziehenden Capillaren durch das bereits beschriebene intralobuläre Bindegewebe getrennt, durch welches sie in bald dickeren, bald zarteren Anhäufungen umscheidet werden. Doch scheinen dabei Beziehungen zwischen der Weite der Gefässe und der Menge des sie umgebenden Bindegewebes nicht obzuwalten, in so fern enge Capillaren so gut wie weite bald nur von sehr geringen, bald von ausserordentlich grossen Bindegewebsanhäufungen umgeben sind.

Ueber das Verhalten der Leberarterienzweige konnte leider nichts Brauchbares constatirt werden, da eine Injection derselben versehentlich unterblieben war.

Zu der Beschreibung des obigen mikroskopischen Befundes vgl. Fig. 1.

Die unter dem Namen Cirrhose (im engeren Sinne) zusammengefassten Bindegewebshyperplasien der Leber zeigen gewisse, zuweilen sehr prägnante anatomische und histologische Differenzen. Zunächst ist der Sitz und die Ausbreitung des neugebildeten Bindegewebes sehr verschieden. Während es sich in den meisten Fällen vorzugsweise zwischen den einzelnen Läppchen oder Gruppen derselben befindet oder auch in das Innere der Acini übergreift, beschränkt es sich in anderen Fällen auf die Umgebung der mittelgrossen und grösseren Pfortaderzweige. Dieser letzteren Kategorie gehört eine in der Sammlung des hiesigen pathologischen Institutes befindliche Leber an, welche von einem 22jährigen, in der sächsischen Provinzialirrenanstalt verstorbenen Mädchen herrührt und das Bild der grobkörnigen Cirrhose in ausgesuchter Weise darbietet.

2. Die Leber ist von annähernd normaler Grösse. Ihr linker Rand ist scharf, ihr vorderer Rand etwas abgerundet, zum Theil höckerig. Ihre convexe und concave Oberfläche ist überall mit stark prominirenden, zum Theil halbkugelförmigen Höckern bedeckt, unter denen viele die Grösse von Haselnüssen erreichen und sogar noch übertreffen, manche aber auch einen weit geringeren Umfang, Erbsen- und selbst nur Linsengrösse besitzen. Häufig stehen die Erhebungen in unregelmässigen, oft länglichen Gruppen beisammen, und die zu einer Gruppe gehörigen sind dann gewöhnlich nur durch seichte und schmale Vertiefungen von einander getrennt, während die von ihnen gebildeten Gruppen selbst durch tiefere, hie und da auch sehr breite Furchen begrenzt werden. Entsprechend dieser Beschaffenheit der Oberfläche des Organs zeigt auch seine Schnittfläche runde und rundliche, bis haselnussgrosse Inseln von Lebersubstanz, welche durch schmalere und breitere fibröse Züge getrennt sind und sämmtlich die Schnittfläche etwas überragen. Die fibrösen Züge verlaufen gemeinschaftlich mit den grösseren und mittelgrossen Pfortaderzweigen, deren Lumina auf Durchschnitten häufig erkennbar sind. — Mikroskopisch erscheinen die Bindegewebszüge gegen die Ränder der Acini scharf ab-

gegrenzt, wohl aber senden sie schmälere Seitenzweige aus, welche die angrenzenden Acini oder zusammenhängende Gruppen derselben theilweise oder vollkommen umschliessen, ihrerseits aber keine, oder doch nur sehr spärliche Fortsätze in das Innere der Acini abzugeben scheinen. Innerhalb der breiten Bindegewebszüge finden sich jedoch einzelne grössere und kleinere Reste von Lebersubstanz in Form von meist rundlichen Anhäufungen kürzerer und längerer Reste von Leberzellbalken, die zuweilen zusammenhängen, oft kurze Seitenzweige abgeben und durch grössere oder geringere Bindegewebsmengen von einander getrennt sind. Ausserdem finden sich in den fibrösen Zügen an einzelnen Stellen ziemlich dicht, an anderen spärlich, oft aber auch auf weite Strecken hin gar nicht die in der Geschichte des ersten Falles bereits ausführlicher beschriebenen Epithelröhrchen, meistens von mittlerer Dicke mit glänzenden Zellen und deutlichem Lumen.

Fälle wie dieser, in denen die Bindegewebsneubildung ganz vorwiegend in der Umgebung der mittelgrossen oder grösseren Pfortaderzweige auftritt, gehören zu den Seltenheiten, während die gewöhnliche (atrophische) Cirrhose bekanntlich eine der häufigeren Krankheiten ist. Ihr mikroskopisches Verhalten ist in seinen grösseren Zügen oft genug beschrieben und abgebildet worden. Strassen fibrösen Gewebes von verschiedener Breite umziehen ganz oder theilweise einzelne Acini oder kleinere und grössere Gruppen derselben, und bei oberflächlicher Untersuchung, namentlich mit schwachen Vergrösserungen, erscheint die Grenze zwischen dem Rande des Acinus und dem neugebildeten Bindegewebe oft so scharf, dass man den Eindruck hat, als dringe dasselbe überhaupt nicht in sein Inneres ein. Für einzelne Acini wird dieser Befund auch durch die Untersuchung ausgepinselter Präparate mit stärkeren Vergrösserungen bestätigt. In der Regel aber sieht man dann doch, dass die Bindegewebshyperplasie nicht genau am Rande des Acinus abschliesst, sondern sich noch eine Strecke weit in das Innere desselben fortsetzt. Rokitansky<sup>1)</sup>, Frerichs<sup>2)</sup>, Liebermeister<sup>3)</sup> und Andere haben dies bereits hervorgehoben und Charcot und Gombault, welche die perilobuläre Cirrhose streng von der intralobulären unterscheiden, gestehen doch zu, dass schliesslich auch bei jener die Bindegewebswucherung in das Innere der Läppchen vordringe<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> Lehrb. der path. Anat. 3. Aufl. Bd. 3. S. 257.

<sup>2)</sup> Klinik der Leberkrankheiten. Bd. 2. S. 26.

<sup>3)</sup> A. a. O. S. 75.

<sup>4)</sup> Contributions à l'étude anatomique des différentes formes de la cirrhose du foie. Arch. de physiol. 1876. p. 480.

Den ersten Ausgangspunkt für die Entwicklung des neuen Gewebes hat man allgemein in dem die Acini normal theilweise trennenden, die feineren Verzweigungen der Pfortader, der Leberarterie und der Gallengänge einschliessenden Bindegewebe zu finden geglaubt. Nur E. Wagner<sup>1)</sup> glaubte annehmen zu müssen, dass die ersten Veränderungen bei der granulirten Leber stets oder fast stets in den Randzonen der Acini selbst vor sich gingen, nicht im interacinösen Gewebe, welches vielmehr nur scheinbar an Menge zunehme.

Zwecks weiterer Beleuchtung dieser Frage gebe ich im Nachstehenden zunächst die Beschreibung einer Leber, welche sich im ersten (hypertrophischen) Stadium der atrophischen Cirrhose befand.

3. Die Leber stammte von einem 49jährigen Manne, welcher kurze Zeit vor seinem Tode mit einer bereits mehrere Tage alten, doppelseitigen Pneumonie in das hiesige städtische Krankenhaus recipirt worden war. Die Section der (nicht icterischen) Leiche ergab neben ausgebreiteter Hepatisation beider oberer Lungenlappen eine sehr erhebliche Vergrösserung der Leber, welche mit ihrem linken Lappen bis etwas unterhalb der Nabelgegend herabreichte während der rechte sich sehr weit nach hinten erstreckte. Grösste Breite der Leber 29 Cm.; Höhe des rechten Lappens 22 Cm.; Höhe des linken Lappens 22 Cm.; grösste Dicke am rechten Lappen 9 Cm.; Gewicht der ganzen Leber 2520 Grm. Die Oberfläche der Leber fast vollkommen glatt bis auf einige, wenig ausgedehnte Verdickungen der Serosa an der convexen Fläche. Der vordere Rand stumpf, rundlich. Farbe, sowohl der Oberfläche als des Durchschnitts, röthlich-gelbbraun. Gefässe nicht besonders bluthaltig. Consistenz sehr derb, elastisch. Acini durch blassgraue Streifen von einander getrennt, wodurch jedoch die Schnittfläche keine unebene Beschaffenheit erhält. Grosse Gefässstämme nicht von besonders starken Bindegewebsscheiden umgeben. Gallengänge von gewöhnlicher Weite. Gallenblase enthält wenig dunkelbraune Galle. Ausführungsgänge der Leber vollkommen frei. In der Bauchhöhle ca. 250 Ccm. klare wässrige Flüssigkeit; auf der Serosa blieben einige sehr spärliche Gerinnsel zurück. Milz wenig vergrössert. Magenschleimhaut blass-röthlichgrau. Dünndärme enthalten wenig gallig gefärbten Schleim; ihre Serosa unverändert. — Mikroskopischer Befund: (Die Leber ist von der Pfortader aus injicirt.) Die einzelnen oder auch mehrere zusammenhängende Acini sind ganz oder theilweise, sehr gewöhnlich ganz, von schmalen Bindegewebsstrassen umschlossen, welche sich scharf, und ohne in ihre Substanz einzudringen, von ihnen abgrenzen. Dem entsprechend sind auch die Acini scharf gerandet und von annähernd normaler Grösse. Auch in ihrer Gestalt erscheinen sie im Ganzen nur wenig verändert, vielleicht zum Theil wie durch Druck etwas abgeplattet oder in andere, nicht ganz regelmässige Formen gepresst. Das die Acini oder deren Gruppen

<sup>1)</sup> A. a. O. S. 464.

einschliessende Bindegewebe ist fein-fibrillär, enthält in grosser Ausdehnung dicht infiltrirte Lymphkörperchen und ist, jedoch nicht überall, von sehr zahlreichen Epithelröhrchen in verschiedenen Richtungen durchzogen. Nirgends finden sich in ihm, vereinzelt oder in Gruppen, erhalten, oder in Resten, Leberzellen vor. Die Injectionsmasse ist fast überall aus den Pfortaderverzweigungen in die Centralvenen vorgedrungen und hat somit die intraacinosen Capillargefässe angefüllt, welche sehr gewöhnlich in der Peripherie der Acini viel enger sind als in ihren mittleren und inneren Theilen. In der Richtung gegen die Mitte der Acini nimmt ihre Weite allmählich zu, um in der Nähe der Centralvenen selbst die Norm etwas zu übertreffen. Auch ist hier das Bindegewebe häufig etwas hyperplastisch. Entsprechend dem Bezirk der engen Capillaren zeigen die Leberzellen in der Randzone der Acini eine sehr gedrängte Lagerung, so dass man die Verengerung der Capillaren als die Folge einer Compression Seitens der zusammengepressten Leberzellen auffassen kann. Dieser Eindruck wird noch verstärkt durch die Verschmälerung, welche viele am Rande der Acini liegende Leberzellen in senkrechter Richtung zu den Centris derselben erkennen lassen. Sämmtliche Leberzellen, namentlich die peripherisch gelegenen, körnig getrübt, nicht fettig; ihre Kerne erkennbar (Fig. 2).

Dass in diesem Falle die Bindegewebsentwicklung nicht auf Kosten der Acini stattgefunden haben kann, wie dies doch hätte geschehen müssen, wenn die Neubildung in der peripherischen Substanz derselben aufgetreten wäre, dass vielmehr zu der Parenchymmasse der Leber etwas Neues hinzugekommen sein muss ohne dass gleichzeitig die alte Substanz des Organes in entsprechender Ausdehnung zu Grunde gerichtet wurde, ergiebt sich zum Theil schon aus der erheblichen Hypertrophie der Leber. Es sprechen aber auch noch andere Thatsachen dafür. Zunächst fand sich in dem neugebildeten Bindegewebe nichts von Leberzellen oder deren Residuen vor, wie man sie doch in den späteren Stadien der atrophischen Cirrhose, wo die Bindegewebswucherung bereits in die Substanz der Acini vorgedrungen ist, regelmässig innerhalb der Bindegewebszüge bald vereinzelt, bald in Haufen beobachten kann. Sodann zeigten sowohl die Acini im Ganzen, wie auch die in ihrer Randzone gelegenen Zellen Veränderungen der Form und zum Theil auch der Lage, die sie offenbar in Folge eines Druckes Seitens des neugebildeten Bindegewebes erlitten hatten. Einzelne Acini waren nemlich abgeplattet oder in anderer Weise, wie durch eine Compression, ihrer regelmässigen Form beraubt, und die in ihrer Peripherie gelegenen Leberzellen erschienen ebenfalls in der Richtung gegen das Centrum zu wie breit gedrückt und überhaupt in der ganzen Randzone der Acini so zusammengedrängt, dass dadurch



die hier gelegenen Capillaren an ihrer Weite erheblich verloren hatten. Man wird daher die Neubildung nicht wohl an eine andere Stelle, als in das die interacinösen Pfortader- und Arterienzweige normal begleitende Bindegewebe verlegen können und annehmen müssen, dass von hier aus ein flächenhaftes Wachsen eintrat, welches allmählich zu einer completeen Einkapselung (Cirrhosis capsularis oder, wie Charcot und Gombault wollen, *C. annularis*) einzelner Acini oder Gruppen derselben führen musste. Unverkennbar spielt bei diesem Neubildungsvorgang jenes zuerst von Frerichs<sup>1)</sup> beschriebene, charakteristische Gefässnetz eine Rolle, dessen langgestreckte, von der Arterie aus leicht zu injicirende Reiser in dem neugebildeten Bindegewebe ein unregelmässiges Maschenwerk bilden. Da bekannter Maassen jegliche Bindegewebsneubildung mit Vascularisation beginnt, so liegt es gewiss nahe, in diesem, mit der Arterie in einem so leicht nachzuweisenden Zusammenhang stehenden Capillarnetz die ersten Anfänge der interstitiellen Gewebswucherung zu suchen; um so mehr, da eine reichlichere Verästelung der Pfortaderzweige in dem proliferirenden Bindegewebe sicher nicht vorkommt. Demgemäss würde die gewöhnliche (atrophische) Cirrhose nicht, wie man anzunehmen pflegt, auf Ernährungsstörungen in den feineren und feinsten Pfortaderzweigen, sondern vielmehr auf entzündliche Veränderungen zurückzuführen sein, bei welchen die Leberarterie und ihre Capillaren die erste Rolle zu spielen hätten.

Nachdem, wie ich oben erwähnt habe, die hypertrophische Cirrhose bereits vom klinischen und anatomischen Gesichtspunkte aus als eine besondere, von der gewöhnlichen Cirrhose verschiedene Krankheit aufgefasst worden war, machten Charcot und Luys<sup>2)</sup> den Versuch, für diese Trennung auch eine histologische Grundlage zu schaffen. Ihrer Angabe nach sollte bei der atrophischen Cirrhose die Bindegewebsentwicklung sich vorzugsweise darauf beschränken, die Acini zu umhüllen, während sie bei der hypertrophischen auch in das Innere derselben eindringen und die einzelnen Zellen umschliessen und einrahmen sollte. Von den späteren Beobachtern hat zunächst Hanot<sup>3)</sup> diesen Unterschied ebenfalls,

<sup>1)</sup> Frerichs, a. a. O. Bd. 2. S. 28 und Atlas, Heft 2. Taf. III. Fig. 2. — Besonders naturgetreu ist dieser Gefässapparat abgebildet von Albert Thierfelder, Atlas der pathologischen Histologie, 3. Lieferung, Taf. XIV. Fig. 4.

<sup>2)</sup> Hanot, a. a. O. S. 15.

<sup>3)</sup> Hanot, a. a. O. S. 34.

und zwar mit grosser Bestimmtheit, hervorgehoben. Bei der atrophischen Cirrhose ist, wie er behauptet, die Bindegewebsneubildung fast allein extralobulär, während sie bei der hypertrophischen Form sowohl ausserhalb wie innerhalb der Läppchen vorkommt. Kurze Zeit darauf ist dann wieder von Charcot und zwar gemeinschaftlich mit Gombault<sup>1)</sup> diese Verschiedenheit in der Verbreitung des Bindegewebes bei der atrophischen und hypertrophischen Cirrhose sehr scharf betont worden. „Es besteht“, so heisst es bei Charcot und Gombault, „zwischen beiden Krankheiten ein radicaler Gegensatz. In der einen schliessen die Züge des neugebildeten Bindegewebes, mindestens im Anfang, eine mehr oder weniger erhebliche Zahl von Läppchen ein, in der anderen dagegen beginnt die Neubildung im Bezirk der interlobulären Räume in Form von abgerundeten Inseln, um sich später in unregelmässigen, serpiginösen und höckerigen Zügen auszubreiten, welche oft durch kleine Zungen von Lebergewebe unterbrochen sind. Jene (die atrophische Cirrhose) zerstört das Lebergewebe durch Compression der ganzen Läppchen, diese (die hypertrophische), indem die Wucherung systematisch in die einzelnen Läppchen eindringt und, den Leberzellenreihen folgend, von der Peripherie gegen das Centrum vorschreitet.“

Die letztere ist nach Charcot und Gombault ausserdem dadurch ausgezeichnet, dass sie jedes Läppchen für sich ergreift (Cirrhose monolobulaire), während bei der ersteren Form die Bindegewebszüge stets mehrere Acini gemeinschaftlich umschliessen sollen (Cirrhose multilobulaire).

Diese Angaben kommen also darin überein, dass zwischen der hypertrophischen und atrophischen Cirrhose in Betreff der Verbreitungsweise des neoplastischen Bindegewebes ein wichtiger Unterschied vorhanden sein soll, welcher der Hauptsache nach darin bestehen würde, dass die Neubildung bei jener extra- und intralobulär, bei dieser nur, oder doch ganz vorwiegend extralobulär ist.

Mit besonderer Rücksicht auf diese Frage habe ich eine Reihe atrophisch-cirrhotischer Lebern untersucht, welche den verschiedensten Stadien dieser Veränderung, von der initialen Hypertrophie bis zu den höchsten Graden der Induration und Granularatrophie, angehörten. Meine Ergebnisse stimmen in einigen wesentlichen Thei-

<sup>1)</sup> Charcot et Gombault, a. a. O. p. 454. — S. auch Charcot, *Leçons sur les maladies du foie et des reins*. Paris 1877. p. 207, 245.

len der Frage mit denen der früheren Beobachter überein, unterscheiden sich aber von denselben in anderen, ebenfalls nicht unwichtigen Punkten.

Unverkennbar tritt im ganzen Verlauf der atrophischen Cirrhose eine scharfe Grenze zwischen den Zügen des neugebildeten Bindegewebes und der Mehrzahl der Acini hervor. Der Mehrzahl — denn schon in den früheren Stadien, zu einer Zeit, wo die Atrophie der Leber noch gering und die Sklerose des Bindegewebes noch unbedeutend ist, entdeckt man hin und wieder einen Acinus, in dessen Randzone die Leberzellen durch zwischenliegendes Bindegewebe aus einander gedrängt sind. Ja es kommen schon um diese Zeit einzelne Acini vor, deren peripherischer Abschnitt bereits untergegangen ist, während in dem noch erhaltenen Theil die Bindegewebsneubildung sich zwischen den Leberzellenreihen bis zur Centralvene hin ausbreitet. Dem entsprechend finden sich sehr gewöhnlich in den breiteren, und zuweilen selbst in den schmäleren, die Acini trennenden Bindegewebsstrassen Leberzellen vor, selten vereinzelt, häufiger in Gruppen beisammenliegend und in diesen noch eine reihenförmige Anordnung zeigend, welche ihren Ursprung aus Leberzellenbalken auf's Bestimmteste erkennen lässt. Derartige Befunde wiederholen sich bei sorgsamer Untersuchung cirrhotischer Lebern, welche den allerersten Anfang der Affection überschritten haben. Sie verbieten, der Angabe von Charcot und Gombault, nach welcher erst gegen das Ende des Prozesses die Bindegewebsentwicklung in das Innere des Acinus selbst vordringen soll, beizutreten und nöthigen dagegen zu der Annahme, dass, wenn auch nicht schon im ersten Beginn, so doch regelmässig bereits in den früheren Stadien der atrophischen Cirrhose eine Anzahl Acini durch die in ihnen von der Peripherie zum Centrum vorschreitende Bindegewebsneubildung vernichtet wird. Damit fällt denn auch, mindestens in ihrer Allgemeinheit, die weiter von den genannten Autoren ausgesprochene Behauptung, dass bei der atrophischen Cirrhose der Untergang des Leberparenchyms durch eine allseitige Compression (*compression en masse*) der Läppchen bedingt werde. Vielmehr erscheinen gerade die Zellen derjenigen Acini, welche sich scharf vom interstitiellen Bindegewebe abgrenzen, durchweg, also auch in der Randzone, im Ganzen unverändert, mindestens nicht atrophisch, während nur an solchen Leberzellen eine progressive

Atrophie nachzuweisen ist, die bereits vereinzelt oder in kleineren Gruppen durch die in das Innere der Acini vorgedrungene Bindegewebswucherung umschlossen und isolirt sind.

Obwohl also der zuerst von Charcot und Luys hervorgehobene Unterschied in der Verbreitungsweise des Bindegewebes bei der atrophischen und hypertrophischen Cirrhose nicht in seiner ganzen Strenge aufrecht erhalten werden kann, so muss ich doch nach den Ergebnissen meines unter No. 1 ausführlich beschriebenen Falles zugeben, dass derselbe in etwas modificirter Weise gleichwohl vorhanden ist. Während in der atrophischen Cirrhose regelmässig, auch in den vorgeschrittensten Fällen, die Mehrzahl der Acini sich scharf von dem umgebenden Bindegewebe abgrenzt, und immer nur bei einer geringeren Menge die Neubildung in deren Inneres vordringt, fand sich in dem obigen Fall auch nicht ein einziges Leberläppchen ringförmig eingeschlossen und scharf begrenzt, sondern überall sandten die interacinösen Strassen zahlreiche und zum Theil sehr breite, oft bis zur Centralvene vordringende Seitenzweige zwischen die Leberzellenbalken hinein. Aber nicht allein in dieser weit umfänglicheren Verbreitung des intralobulären Bindegewebes lag ein Unterschied zwischen jenem Fall und den Befunden bei der atrophischen Cirrhose, sondern es zeigte sich auch sehr deutlich, dass bei der letzteren Affection die Neubildung, falls sie überhaupt in das Innere der Läppchen eindringt, nur unter einem allmählich zu completem Untergang führenden Schwunde der von ihr umgebenen Leberzellen gegen das Centrum zu vorschreitet und dieses erst erreicht, wenn der grösste Theil des Acinus bereits untergegangen ist, während in dem sub No. 1 von mir beschriebenen Falle von hypertrophischer Cirrhose die intralobuläre Bindegewebsentwicklung oft schon im Centrum angekommen war, wenn die sämmtlichen, auch die ganz am Rande des Acinus gelegenen Zellen zwar atrophisch, aber doch der Zahl nach noch vollständig oder fast vollständig erhalten zu sein schienen. Hierin liegt der Grund für das eigenthümliche mikroskopische Bild in jenem sub No. 1 mitgetheilten Falle (vgl. Fig. 1). Radiäre, bis zur Centralvene vordringende Züge von Bindegewebe zerlegen die Acini bereits zu einer Zeit, wo deren Grösse noch wenig oder nicht gelitten hat, während bei der atrophischen Cirrhose der Acinus in demselben Maasse allmählich untergeht, in welchem die Bindegewebsneubildung von

der Peripherie gegen das Centrum zu in seiner Substanz vorschreitet. Deshalb sind denn auch bei der atrophischen Cirrhose die Reste der atrophirenden Acini, welche natürlich immer aus dem centralen Theil derselben bestehen, oft noch ziemlich gut erhalten und nur wenig von Bindegewebe durchwachsen, zu einer Zeit, wo sie eben nur noch Reste sind, d. h. wo ihre peripherischen Theile überhaupt nicht mehr oder nur noch in spärlichen Trümmern existiren. Zuweilen sieht man den centralen Rest des Acinus noch von einem breiteren Bindegewebsgürtel umgeben, dessen einzelne Fasern vorwiegend netzförmig angeordnet sind und in dieser Anordnung das Bild des normalen intraacinösen Gefäß- und Bindegewebsnetzes noch wiedererkennen lassen. In den Maschen dieses Netzes kommen theils Fragmente von Leberzellenbalken, theils einzelne Leberzellen vor, welche letztere hier, entsprechend der Gestalt der Maschen, rundlich oder polygonal sind, während sie da, wo sie in den breiten interacinösen Zügen noch erhalten sind, in der Regel eine längliche Form und ausserdem eine dem Verlauf der Bindegewebsfibrillen parallele Lagerung zeigen.

Charcot und Gombault<sup>1)</sup> haben als einen weiteren Unterschied in dem histologischen Verhalten der hypertrophischen und atrophischen Cirrhose auch noch hervorgehoben, dass bei jener die Bindegewebsneubildung in den interlobulären Räumen ihren Anfang nehme und hier zuerst in der Form von Inseln auftrete (Cirrhosis insularis), während bei dieser das Bindegewebe gleich im Beginn die Acini, und zwar stets mehrere, ringförmig umschliesse. Auch diese Angabe kann ich nicht als eine allgemein gültige bezeichnen. Dass sie für manche Fälle richtig ist, dafür liefert die sub No. 3 von mir beschriebene Leber ein Beispiel, insofern dort die Acini bereits durch Bindegewebsringe eingeschlossen waren zu einer Zeit, wo die Substanz derselben noch frei von neugebildetem Gewebe und die Leber noch hypertrophisch war. Dass aber auch bei der atrophischen Cirrhose die Neubildung auf die nächste Umgebung der interacinösen Räume, oder, was dasselbe sagt, des normalen Bindegewebes zwischen den Leberläppchen lange, mindestens bis zur Entwicklung einer deutlichen Atrophie, beschränkt bleiben, in Form von „Inseln“ auftreten kann, dürfte wohl durch den nachstehenden Fall erwiesen werden.

<sup>1)</sup> A. a. O. S. 459.

4. Siebenzigjähriger Mann. Unbedeutender Icterus und mässiges allgemeines Oedem. Grosse Hämorrhagie des linken Sehhügels. Hypertrophie des linken Ventrikels. Arteriosclerose. Sehr starker Ascites. Leber klein, an ihrer ganzen Oberfläche theils mehr flach- und kleinhöckerig, theils breitere und höhere Prominenzen zeigend, schmutziggelb und von sehr zahlreichen breiteren und schmäleren, leicht glänzenden, theils mehr röthlich, theils weisslich gefärbten Streifen durchzogen, welche fast sämmtlich eine schwärzlich pigmentirte Beimischung besitzen. Consistenz der Leber schlaff und zäh. Im Stamme der Pfortader ein dunkelrother, lose adhärirender, mässig fester Thrombus. Milz an ihrer convexen Fläche sehr fest und in grosser Ausdehnung mit dem Diaphragma verwachsen, etwa auf das Dreifache ihres normalen Umfangs vergrössert, zäh, schlaff, dunkelblauroth. Darminhalt gallig gefärbt. — Mikroskopischer Befund. Das hyperplastische Bindegewebe bildet in der Umgebung der interacinösen Pfortaderzweige kleine Inseln von unregelmässig rundlicher, länglicher oder dreieckiger Form. Nirgends sieht man dasselbe einzelne Acini oder Gruppen von ihnen ringförmig umgreifen, wohl aber ist es von seinen inselförmigen Heerden aus bereits vielfach in die angrenzende Substanz der Acini eingedrungen und hat die Zellen theils einzeln, theils in unregelmässigen Gruppen isolirt. Aber keineswegs in alle Acini dringt das Bindegewebe von den Rändern her aus den an sie anstossenden Inseln oder Strassen ein, sondern es grenzt sich vielmehr bei einer grossen Anzahl derselben scharf ab und man sieht dann deutlich seine comprimirende Wirkung an der dichten Zusammenlagerung der benachbarten Leberzellen und an ihrer Abplattung in der Richtung gegen die Centra der Acini. In dem neugebildeten Bindegewebe zahlreiche Epithelröhrchen und kleine unregelmässige Schollen schwarzen Pigments. Die Wand der Centralvene etwas verdickt.

Dieser Fall beweist, dass die „inselförmige Cirrhose“, d. h. diejenige Form der interstitiellen fibrösen Hepatitis, bei welcher die Bindegewebsneubildung auf die nächste Umgebung der interacinösen Pfortaderzweige beschränkt bleibt, nicht allein, wie Charcot und Gombault behaupten, bei der hypertrophischen Cirrhose, und zwar in deren Beginn, vorkommt, sondern dass sie auch bei der atrophischen Cirrhose auftritt, und dass die Granularatrophie bei dieser Form der Bindegewebsentwicklung sogar einen sehr hohen Grad erreichen kann. Er zeigt ferner, dass bei der atrophischen Cirrhose eine ringförmige Umwachsung der Acini mit Bindegewebe gänzlich ausbleiben, wohl aber von den beschränkten inselförmigen Wucherungen des Bindegewebes aus ein Weiterwachsen desselben in die Substanz der Acini vorkommen kann.

Was endlich noch die nächste Umgebung der Centralvene anbelangt, so bleibt sie weder bei der atrophischen noch bei der hypertrophischen Cirrhose von der Neubildung vollkommen ver-

schont, obwohl ich dieselbe so constant und so massenhaft, wie sie nach Brieger's<sup>1)</sup> Angaben in der Nachbarschaft dieses Gefässes bei der atrophischen Cirrhose vorkommen soll, nicht gefunden habe. Vielmehr habe ich sie in zahlreichen, auch sehr vorgeschrittenen Fällen von dieser Form der Cirrhose überhaupt vergeblich gesucht, andererseits aber auch in weniger entwickelten Fällen leicht erkannt und zuweilen sehr erheblich gefunden. Sie scheint vorzugsweise, ja vielleicht allein, in denjenigen Acinis vorzukommen, in welche von den Rändern her bereits proliferirendes Bindegewebe eingedrungen ist, hingegen da auszubleiben, wo der Acinus auch in seinen peripherischen Theilen nicht von neugebildetem Gewebe durchwachsen, sondern nur durch dasselbe comprimirt wurde.

In der Verbreitungsweise des neoplastischen Bindegewebes bei der hypertrophischen und der atrophischen Cirrhose ist somit, wie aus den obigen Beschreibungen hervorgeht, zwar nicht ein so scharfer und durchweg charakteristischer Unterschied vorhanden, wie dies nach den Angaben von Charcot und Gombault scheinen möchte; aber immerhin unterscheiden sich beide Arten der Veränderung doch in Betreff dieser Eigenschaft noch bestimmt genug von einander, um schon mittelst des Mikroskops eine Diagnose derselben leicht zu ermöglichen. Die hypertrophische Cirrhose ist vor Allem extra- und intralobulär — intralobulär in grösster und allgemeinsten Verbreitung, so dass kein Acinus in seinem Inneren von ihr verschont bleibt, intralobulär bereits zu einer Zeit, wo die atrophische Cirrhose noch ganz oder fast ganz extralobulär ist. Aber es ist nicht richtig, dass diese letztere erst in den Endstadien der Veränderung intralobulär wird. Vielmehr werden auch bei ihr schon bald nach dem Beginn der Erkrankung einzelne Acini in ihrem Inneren ergriffen, immer jedoch nur einzelne, in denen dann auch die Neubildung bei der weiteren Entwicklung der Krankheit mehr und mehr vorschreitet, während eine grosse Zahl von Läppchen selbst bis zum Ende der Affection durch das neoplastische Gewebe nur comprimirt wird, ohne in ihrer Substanz von demselben etwas erkennen zu lassen. Es bleiben also bei ihr bis zum Schluss zahlreiche Acini vollständig frei von der intralobulären Neubildung, während bei der hypertrophischen Cirrhose die intralobuläre Hyperplasie

<sup>1)</sup> Beiträge zur Lehre von der fibrösen Hepatitis. Dieses Archiv Bd. 75. S. 93.

in ganz allgemeiner Verbreitung schon sehr früh zur Entwicklung gelangt. Ferner, was in der atrophischen Cirrhose an Lebersubstanz zu Grunde geht, das wird durch eine allmählich von der Peripherie zu den Centris der Acini vorschreitende Bindegewebsentwicklung vernichtet, und der Acinus kann in seinen centralen Theilen noch intact sein, wenn seine Peripherie bereits vollständig oder bis auf einige trümmerhafte Reste vernichtet ist. In der hypertrophischen Cirrhose dagegen können die Leberzellen des Acinus noch vollständig oder fast vollständig, mindestens der Zahl nach, erhalten sein, wenn die Bindegewebsentwicklung bereits bis in sein Centrum vorgedrungen ist. Nicht richtig ist weiterhin die Angabe von Charcot und Gombault, dass nur die hypertrophische Cirrhose im Anfange eine insuläre sei. Vielmehr kommen Fälle von atrophischer Cirrhose vor, in denen das neugebildete Bindegewebe auch noch in späteren Stadien der Erkrankung, wenn die Atrophie bereits sehr erheblich geworden ist, eine inselförmige Begrenzung zwischen den Acinis erkennen lässt, obwohl in anderen, und wahrscheinlich in den meisten Fällen von atrophischer Cirrhose, zuerst eine ringförmige, oder richtiger kapsuläre Entwicklung des Bindegewebes um die Acini oder deren Gruppen herum stattfindet, und zwar zunächst ohne irgend eine Betheiligung der Substanz des Acinus selbst. Diese annuläre oder kapsuläre Bindegewebsentwicklung soll nach Charcot und Gombault<sup>1)</sup> bei der atrophischen Cirrhose stets eine multilobuläre sein, d. h. das Bindegewebe soll bei ihr niemals die einzelnen Läppchen, sondern stets grössere oder kleinere Gruppen derselben umwachsen. Für die meisten Fälle mag dies richtig sein und ebenfalls, wie auch von Charcot und Gombault hervorgehoben wird, als ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zwischen atrophischer und hypertrophischer Cirrhose dienen können. Aber sicherlich existiren auch manche Lebern mit vorgeschrittener oder beginnender Granularatrophie, in denen die Bindegewebsneubildung sich vorzugsweise in der Umgebung der einzelnen Acini vorfindet. Gerade in Betreff dieses Punktes finden sich bei der atrophischen Cirrhose die umfänglichsten Schwankungen, dergestalt, dass in manchen Fällen — No. 2 giebt dafür ein Beispiel — die interlobuläre Neubildung äusserst zahlreiche Läppchen, wohl hunderte, gemeinschaftlich umgreift, während wieder in anderen Fällen,

<sup>1)</sup> A. a. O. S. 459.



so in dem sub No. 3 beschriebenen, jeder einzelne Acinus seinen Bindegewebsring besitzt (vgl. Fig. 2). Zwischen diesen beiden Extremen kommen alle möglichen Uebergangsformen vor, und da die Grösse der Höcker und Inseln bei der atrophischen Cirrhose allein durch die Zahl der von gemeinsamen Ringen umschlossenen Läppchen bedingt wird, so kann man schon aus der Betrachtung der Ober- oder Schnittfläche des Organs mit blossen Auge auf die Verbreitungsweise des Bindegewebes einen sicheren Schluss ziehen. Freilich kommen auch häufig genug Mischformen vor, in denen die Leber an verschiedenen Stellen, entsprechend der grösseren oder kleineren Zahl der von gemeinsamen Kapseln umschlossenen Acini, entweder mehr grob- oder mehr feingranulirt ist; oder man sieht auch wohl, dass ein grosser, von seiner Umgebung durch eine tiefe Furche getrennter Höcker mit kleinsten Prominenzen dicht besetzt ist, deren jede dann einem einzigen Acinus entspricht, ähnlich, wie in den fein granulirten Lebern dies mehr gleichmässig im gesammten Parenchym des Organs sich findet.

Aber der wesentliche und charakteristische Unterschied zwischen dem Bindegewebe in der atrophischen und der hypertrophischen Cirrhose liegt weniger in seiner Verbreitungsweise, als vielmehr in gewissen inneren Eigenthümlichkeiten desselben, welche uns zwar als solche nicht bekannt sind, welche wir aber als die Ursachen der in dem einen Falle auftretenden, in dem anderen ausbleibenden Schrumpfung des Gewebes voraussetzen müssen. In der atrophischen Cirrhose wird das Bindegewebe allmählich derber, fester, von fast schwieliger Consistenz, und verliert gleichzeitig an Masse, in der hypertrophischen Cirrhose dagegen behält es während der ganzen Dauer der Krankheit, bis zum Ende unverändert sein Volumen und seine zähe, derbe und feste Beschaffenheit. Zwar sind einzelne Fälle von hypertrophischer Cirrhose mitgetheilt worden, in denen während des Verlaufs und ganz besonders gegen das Ende der Krankheit eine zuweilen recht erhebliche Verkleinerung der Leber nachzuweisen war<sup>1)</sup>. Indessen ist dieselbe doch hier offenbar nicht auf eine Schrumpfung zu beziehen. Hanot<sup>2)</sup> will sie aus

<sup>1)</sup> Hayem, Bulletin de la soc. anat. séance du 4 juin 1875. Bei Hanot a. a. O. S. 142. — Pitres, Bulletin de la soc. anat. Juin 1875. Bei Hanot a. a. O. S. 35.

<sup>2)</sup> A. a. O. S. 19.

dem allgemeinen Marasmus erklären. Ob dies richtig ist, mag dahingestellt bleiben. Ich möchte mich nach dem Befunde in meinem sub No. 1 mitgetheilten Fall dahin entscheiden, dass die Verkleinerung vielmehr in einem fortschreitenden Untergange der Leberzellen bei gleichzeitigem Stillstande der Bindegewebsneubildung begründet sei. Mindestens war in diesem Fall die Grösse und auch wohl die Zahl der Leberzellen in dem kleineren rechten Lappen eine geringere, als in dem grösseren linken.

In der atrophischen Cirrhose dagegen beruht die Verkleinerung des Organs lediglich, oder doch mindestens der Hauptsache nach, auf Schrumpfungsvorgängen im Bindegewebe, welche mit den bekannten Atrophien der Narben übereinstimmen, in so fern auch bei ihnen die Gefässe untergehen, die Bindegewebsfibrillen dicker werden und die fixen Zellen mehr und mehr verschwinden. Angesichts einer solchen Uebereinstimmung drängt sich die Frage auf, ob das bei der atrophischen Cirrhose entstehende Bindegewebe nicht, ebenso wie bei der Narbenbildung, als die Folge einer entzündlichen Reizung und als das weitere Entwicklungsproduct einer Granulationsbildung aufzufassen sei. Wegner's<sup>1)</sup> bekannte Experimente über die Wirkungen des Phosphors haben bekanntlich gezeigt, dass durch eine längere Anwendung kleinerer Mengen dieses Giftes bei Kaninchen eine typische Granularatrophie der Leber hervorgerufen werden kann. Da nun sowohl bei der Phosphorvergiftung wie beim chronischen Alkoholismus körnige und fettige Degenerationen der Leberzellen und zwar zuerst der in den Randtheilen der Acini gelegenen, sehr gewöhnlich auftreten, so liegt es nahe, die interacinöse Bindegewebsentwicklung in diesen Fällen als die Folge einer chronischen Reizung Seitens der degenerirenden Leberzellen, d. h. als das Ergebniss einer demarkirenden indurativen Entzündung aufzufassen, mit welcher sie, mindestens in der Neigung zur Atrophie des neugebildeten Gewebes, durchaus übereinstimmt.

Anders bei der hypertrophischen Cirrhose. Die fettigen oder körnigen Entartungen der Leberzellen, welche bei der atrophischen Cirrhose einen constanten Befund bilden, fehlen bei ihr von Anfang bis zu Ende, und es liegt daher kein Grund vor, auch bei dieser Erkrankung die Bindegewebsneubildung auf eine Reizung Seitens der Leberzellen zu beziehen. Dazu kommt das Ausbleiben der

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 55. S. 19.

Schrumpfung, als derjenigen Veränderung, welche für das demarkierende oder narbige Bindegewebe charakteristisch ist. Ueber die Berechtigung einer scharfen Trennung des neugebildeten Bindegewebes in der atrophischen und hypertrophischen Cirrhose kann daher nicht wohl ein Zweifel aufkommen. Bei jener besitzt es die Merkmale seiner Entwicklung aus indurativer Entzündung, bei dieser dagegen zeigt es in seiner völligen Unfähigkeit zur Atrophie eine Uebereinstimmung mit den nicht schrumpfenden Bindegewebshyperplasien, wie sie besonders bei der Elephantiasis und bei manchen Fibrom- und Sarcomformen, namentlich aber bei chronischen Stauungshyperämien vorkommen und am passendsten unter dem Namen der elephantiasischen zusammengefasst werden können.

Aber auch in seinem Verhältniss zu den Blutgefässen der Leber zeigt das neugebildete Bindegewebe bei der hypertrophischen und der atrophischen Cirrhose einen grossen Unterschied, und dies führt mich zunächst auf das Verhalten dieser Gefässe selbst in den beiden Krankheiten.

Die feineren Pfortaderverzweigungen erleiden bei der atrophischen Cirrhose eine unverkennbare Einbusse, welche, wie aus ihrem spärlichen Vorkommen im interacinösen Bindegewebe in Fig. 2 ersichtlich ist, schon im hypertrophischen Stadium der atrophischen Cirrhose vorkommt, um später, zugleich mit der fortschreitenden Schrumpfung, eine beträchtliche Höhe zu erreichen. Injectionen der Pfortader in den höchsten Graden der cirrhotischen Atrophie führen in der Regel nur zu ganz vereinzelt Anfüllungen kurzer, zuweilen aber noch ziemlich breiter interlobulärer Gefässstrecken. Nur hie und da gelangt von ihnen aus eine geringe Menge der eingespritzten Flüssigkeit bis in die Capillaren oder bis in die Centralvene des Acinus. Aber auch schon im hypertrophischen Stadium der atrophischen Cirrhose füllen die Capillaren der Acini sich schwer und unvollkommen, selbst an solchen Stellen, wo die Bindegewebsneubildung noch nicht auf Kosten der Substanz des Acinus zu Stande gekommen ist, sondern in Form einer kapsulären, nirgends zwischen seine Zellen eindringenden Umhüllung desselben auftritt. In zahlreichen und sehr ausgebreiteten Abschnitten des Leberparenchyms kann man dann die Beobachtung machen, dass durch Injectionen der Pfortader die Capillaren in den Centris und den mittleren Zonen der Acini, ebenso wie die Centralvenen, sich

weit vollständiger anfüllen, als die Capillaren der Randzonen, welche die Injectionsmasse doch nothwendig passiren musste, um in die inneren Gegenden der Acini vorzudringen. Die Thatsache erklärt sich einfach aus dem Druck, welchen die Capillaren in der Peripherie der Acini Seitens des neugebildeten Bindegewebes erleiden, ein Umstand, auf den offenbar auch die bereits im hypertrophischen Stadium der atrophischen Cirrhose mehrfach beobachteten Stauungserscheinungen im Ursprungsgebiete der Pfortader zurückzuführen sind.

Ein ganz anderes Verhalten zeigen die interacinösen Pfortaderverzweigungen bei der hypertrophischen Cirrhose. In den breiten Bindegewebszügen, welche auch hier die Acini oder deren Reste umgeben, sieht man nicht allein, wie ein Blick auf Fig. 1 erkennen lässt, die hier normal vorkommenden Endverbreitungen des Gefässes, sondern ausserdem noch eine grosse Anzahl feinerer, mit jenen zusammenhängender Ramificationen von verschiedener Weite, in der Regel ein Netz darstellend, dessen einzelne Maschen nach Grösse und Gestalt erhebliche Variationen zeigen. Diese Gefässe hängen mit den Capillaren im Inneren des Acinus, so weit derselbe noch vorhanden ist, zusammen, und eine Injection in die Pfortader dringt leicht durch dieselben bis zur Centralvene vor; um so leichter, als die intraacinösen Capillargefässe in grosser Anzahl, und zuweilen sehr beträchtlich, erweitert sind. Oft findet sich diese Erweiterung in einem kleineren Abschnitt des Acinus oder in einem radiär verlaufenden Capillargefäss besonders stark entwickelt, dergestalt, dass von einem weiteren interacinösen Pfortaderzweige aus ein oft nur wenig engerer Gefässkanal durch den Acinus zur Centralvene verläuft. Aber eben so wenig, wie diese, nichts Anderes als erweiterte Capillaren darstellenden Gefässverbindungen als Neubildungen aufzufassen sind, darf auch das zwischen den Acinis oft in so dichter Verbreitung auftretende Gefässnetz als ein neugebildetes angesehen werden. Vielmehr geht dasselbe unverkennbar aus den Capillaren des Acinus hervor, oder richtiger, es ist nichts Anderes als ein Theil des Netzes dieser Capillaren, dessen Maschen nur nicht mehr durch Leberzellen, sondern durch neugebildetes Bindegewebe erfüllt sind, in welchem sich überdies auch noch oft genug Reihen von untergehenden Leberzellen und neugebildete Gallengänge in einer noch zu beschreibenden eigenthümlichen Form und Anordnung erkennen lassen.

Während also bei der atrophischen Cirrhose die Verbindung zwischen Pfortader und Lebervene schon von Anfang an verkleinert und später auf's Aeusserste beschränkt ist, bleibt dieselbe bei der hypertrophischen Cirrhose im ganzen Verlauf der Krankheit nicht nur vollkommen frei, sondern wird durch eine weit verbreitete und an manchen Stellen keineswegs unerhebliche Erweiterung der Lebercapillaren anscheinend sogar noch erleichtert — Thatsachen, welche das Fehlen des Hydrops ascites und der übrigen Stauungserscheinungen im Ursprungsgebiete der Pfortader, wie es bei der hypertrophischen Cirrhose in allen gründlich beobachteten Fällen constatirt wird und als diagnostisches Merkmal dieser Krankheit hervorgehoben worden ist, in einfachster Weise erklären. Aber diese Freiheit der Communication zwischen Pfortader und Lebervenen ist lediglich auf eine Erweiterung vorhandener, nicht auf eine Entwicklung neuer Gefässe zu beziehen. Eine solche kommt, mindestens von der Pfortader, den Capillaren oder der Lebervene aus bei der hypertrophischen Cirrhose überhaupt nicht vor. Ob im Zusammenhange mit der Arterie weitere Gefässentwicklungen stattfinden können, ähnliche etwa, wie sie bei der atrophischen Cirrhose in der bereits hervorgehobenen charakteristischen Verbreitungsart und oft in sehr grosser Menge gefunden werden, vermag ich nicht anzugeben, weil, wie ich schon erwähnt habe, in dem von mir untersuchten Falle von hypertrophischer Cirrhose nur eine Injection von der Pfortader aus vorgenommen worden und die Arterie uninjicirt geblieben war.

Von den in ihrer Gesammtheit bei der hypertrophischen Cirrhose wegsam bleibenden, vielfach selbst an Weite noch zunehmenden Capillargefässen und Centralvenen, und von den interacinösen Pfortaderzweigen aus erfolgt nun unverkennbar die Neubildung des Bindegewebes. Sie lässt sich an den Aussenwänden dieser Gefässe von ihren ersten Anfängen bis zu ihren höchsten Entwicklungsgraden deutlich constatiren und durch alle Stadien, von einer eben erst erkennbaren Spur des neuen Gewebes bis zur Ausbildung ansehnlicher Massen desselben auf's Beste verfolgen. Sehr gewöhnlich, und Anfangs wohl constant, befindet sich dieses neue Gewebe im Zustande der Infiltration mit lymphoiden Zellen, welche jedoch im Ganzen eine so unregelmässige Verbreitung zeigen, dass ihr Vorkommen keinen sicheren Schluss auf den Ort

der Bindegewebsentwicklung zulässt. Wohl aber kann man in dem neoplastischen, von lymphoiden Elementen durch Auspinseln befreiten Bindegewebe verschiedene Altersstufen nach dem Verhältniss in der Grösse und Zahl der fixen Zellen zu der Menge der Fibrillen unterscheiden, und sich überzeugen, dass im Allgemeinen das neue Gewebe zwischen den Acinis weiter in der Entwicklung vorgeschritten ist, als innerhalb derselben. Jedenfalls ist die Menge des Bindegewebes in der Umgebung der Acini am grössten und innerhalb derselben ist sie wieder in den peripherischen Gegenden grösser, als in den mittleren, um in näherer Nachbarschaft der Centralvene von Neuem bedeutender zu werden.

Während die Bindegewebsentwicklung bei der hypertrophischen Cirrhose von den in der normalen Leber bereits vorhandenen Blutgefässen ausgeht, geschieht bei der atrophischen Cirrhose die Neubildung im unmittelbaren Anschluss an die zahlreichen, weiten und langgestreckten Capillaren, welche von der Arteria hepatica aus bequem zu injiciren sind und als letzte Ausläufer dieses Gefässes angesehen werden müssen. Durch sie gelangt die Injectionsmasse auch in das Innere der Acini, zu einer Zeit, wo die interlobulären Pfortaderzweige bereits theilweise oder ganz verschlossen sind. Sie dürften daher nicht allein die Ernährung der cirrhotischen Leber vermitteln, sondern auch die selbst bei vorgeschrittener Schrumpfung noch fortdauernde Gallenbildung ermöglichen<sup>1)</sup>, zugleich aber auch, weil sie die Zufuhr von Blut aus der Arterie zu den Acinis gestatten, verhindern, dass eine Atrophie der Acini in Folge von Mangel an Arterienblut eintreten kann, wie sie freilich nach den Untersuchungen von Cohnheim und Litten<sup>2)</sup> als Folge des Verschlusses der Interlobularvenen eintreten müsste, wenn, wie in der normalen Leber, die Capillaren der Arterie auch bei der Cirrhose ihr Blut in diese Venen ergössen. Ich halte es daher für richtiger, den Untergang der Leberzellen bei der atrophischen Cirrhose nicht als eine Folge verringerter oder aufgehobener Zufuhr von Arterienblut aufzufassen, welche gar nicht existirt, sondern vielmehr an der älteren, mit den histologischen Befunden durchaus im Einklange stehenden Vorstellung festzuhalten, dass die Destruction der Acini

<sup>1)</sup> Vgl. Asp, Zur Anatomie und Physiologie der Leber. Sitzungsber. d. K. Sächs. Ges. d. Wiss., mathem.-phys. Cl. 1873. S. 482.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 67. S. 153.

durch eine, von der Peripherie gegen die Centra fortschreitende Bindegewebsentwicklung herbeigeführt wird, unter deren Druck die Leberzellen allmählich zu Grunde gehen. Allein diese Atrophie der Leberzellen ist sicherlich noch nicht ausreichend, um die Atrophie des ganzen Organs zu erklären. Wenn das Bindegewebe in demselben Maasse zunimmt, in welchem die Leberzellen untergehen, so wird die Grösse der Leber selbstverständlich unverändert bleiben, ja sie wird noch wachsen, wenn die Menge des neugebildeten Bindegewebes grösser ist, als die der untergehenden Zellen. Ein Beispiel für das thatsächliche Vorkommen dieses Verhältnisses bietet der Fall No. 3, in welchem trotz eines partiellen Unterganges der Acini die Leber ein Gewicht von 2520 Grm. besass, also stark vergrössert war. Nicht in dem Schwunde der Leberzellen ist die wesentliche Bedingung für die Atrophie der cirrhotischen Leber zu suchen, sondern in der narbigen Schrumpfung und Verdichtung des neoplastischen Gewebes; und das Ausbleiben einer Atrophie bei der hypertrophischen Cirrhose erklärt sich nicht aus einer dauernden Persistenz der Leberzellen, welche keineswegs bei ihr vorkommt, sondern schlechterdings aus dem Umstande, dass eine Schrumpfung des neugebildeten Bindegewebes in dieser Krankheit nicht eintritt.

Sowohl bei der hypertrophischen wie auch bei der atrophischen Cirrhose, ja höchst wahrscheinlich bei allen mit einer Bindegewebsentwicklung verbundenen Krankheiten der Leber finden sich anscheinend constant in dem neoplastischen Gewebe eigenthümliche, mit epithelialen Zellen ausgekleidete, röhrenförmige Gebilde, welche zuerst von E. Wagner<sup>1)</sup> bei der atrophischen Cirrhose und später von verschiedenen Beobachtern auch bei anderen Leberkrankheiten nachgewiesen worden sind, ohne gleichwohl bis jetzt eine übereinstimmende und befriedigende Erklärung gefunden zu haben.

Am eingehendsten werden sie von Zenker<sup>2)</sup> geschildert, der sie, ebenso wie vor ihm schon Waldeyer<sup>3)</sup> und Klebs<sup>4)</sup>, bei der acuten Leberatrophie gefunden hat. Er beschreibt sie als „theils einzelne, theils in kleineren und grösseren Gruppen liegende,

<sup>1)</sup> Arch. d. Heilk. Jahrg. III. S. 462.

<sup>2)</sup> Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 10. S. 185.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv Bd. 43. S. 537.

<sup>4)</sup> Handb. d. path. Anat. Bd. 1. S. 419, 437

scharf begrenzte, cylindrische, gestreckt oder bogenförmig verlaufende, einfache oder stellenweise gabelig getheilte und mit kurzen Sprossen versehene, hie und da auch netzförmig anastomosirende, bald wie abgeschnitten, bald anscheinend blind endigende Zellzüge, aus einer einfachen oder doppelten Reihe dicht gedrängter, gegen einander abgeplatteter, unregelmässig polygonaler, mattkörniger Zellen, zum Theil mit deutlichem Kern, zusammengesetzt; Drüsenschläuchen äusserst ähnlich, ohne dass jedoch eine umhüllende Membran nachweisbar wäre, und die Zellen selbst einigermaassen an Leberzellen erinnernd, aber beträchtlich kleiner als diese“.

Von den verschiedenen Autoren, welche diese Gebilde beschrieben haben, ist ihnen eine sehr differente Erklärung gegeben worden. Ihr Entdecker E. Wagner bezeichnet sie zwar als „gefäss-ähnliche Bildungen“, glaubt aber aus verschiedenen Gründen annehmen zu müssen, dass sie zum grössten Theil keine Capillaren seien und schliesst aus dem von ihm beobachteten Uebergange derselben in Leberzellenschläuche<sup>1)</sup>, dass sie aus diesen hervorgehen. Bestimmt hebt er hervor, dass sie mit inter- oder intra-acinösen Gallengängen nie zusammenhängen, während Liebermeister<sup>2)</sup>, welcher diese Bildungen ausser bei der Cirrhose auch bei der interstitiellen Bindegewebswucherung in Folge von Gallensteinen oder Neubildungen und bei der atrophischen Muskatnussleber gesehen hat, sie als „Kernreihen“ bezeichnet und grösstentheils als umgewandelte Gefässe deutet, auch ihren Zusammenhang mit Blutgefässen, die noch mit Blutkörperchen gefüllt waren, aufgefunden haben will. Spätere Beobachter haben andere Deutungen versucht. Waldeyer fand in einem Falle von acuter Leberatrophie,

<sup>1)</sup> Der Ausdruck „Leberzellenschlauch“ wird in verschiedenem Sinne gebraucht. E. Wagner (Arch. d. Heilk. Jahrg. I. S. 255) versteht darunter eine die Reihen der Leberzellen umschliessende, einzelne runde Kerne enthaltende structurlose Membran, deren Existenz bekanntlich auch von Beale (On some points of the anatomy of the liver p. 40) behauptet worden ist. Klebs dagegen (Handb. der path. Anat. I. S. 419, 437) bezeichnet als Leberzellenschläuche die in gewissen Krankheiten der Leber besonders deutlich erkennbaren, mehrfachen, ein Lumen umschliessenden Leberzellenreihen, welche mit den Leberbalken, in deren Axe nach Bisiadecki die interlobulären Gallenwege (auch beim Menschen) verlaufen sollen, identisch sein dürften. Ich gebrauche den Ausdruck in diesem letzteren Sinne.

<sup>2)</sup> A. a. O. S. 38, 96, 140, 148.



dass an spärliche, hie und da gangartig verzweigte Reste von Leberzellen sich mitunter deutlich kleine Gallenkanälchen anschlossen, welche sich durch anscheinend blind endigende Seitensprossen verzweigten. Er ist geneigt, dieses Bild auf einen von den Gallenwegen aus geschehenden Wiederersatz des zu Grunde gegangenen Leberparenchyms zu beziehen, eine Auffassung, welcher Zenker sich mit einiger Reserve angeschlossen hat. Schon früher als Zenker hatte Klebs dagegen die Vermuthung ausgesprochen, dass es sich bei den fraglichen Gebilden um Reste des Drüsenparenchyms, um atrophische Leberzellenschläuche in seinem Sinne handle, jedoch zugleich die Möglichkeit zugegeben, dass bei ihrer Entwicklung auch eine Neubildung von den Gallengängen aus in Betracht kommen könne.

Von den Franzosen hat zuerst Cornil<sup>1)</sup> die Kanälchen beschrieben. Er unterscheidet bestimmt netzförmige Anordnungen derselben und gestreckt verlaufende, und deutet die netzförmigen als neugebildete Gallenkanäle, welche aus den normalen Gallengängen hervorgegangen sein sollen. Hanot<sup>2)</sup> sowie Charcot und Gombault<sup>3)</sup> haben sich der Beschreibung und Deutung Cornil's im Wesentlichen angeschlossen. Die letztgenannten Beobachter konnten eine Entwicklung gleicher Bildungen auch bei Meerschweinchen nach Unterbindung des Ductus choledochus und beim Menschen nach Verschluss der Gallenwege durch ein Concrement constatiren<sup>4)</sup>. Kiener und Kelsch<sup>5)</sup> fanden die Kanälchen auch beim Adenom der Leber, bei der parenchymatösen und interstitiellen Hepatitis und beim Katarrh der Gallenwege. Sie lassen dieselben direct aus Leberzellenbalken hervorgehen und in die interlobulären Gallengänge münden, nehmen auch an, dass ein Theil von ihnen später bei Bestand bleibe, ein anderer aber bei fortschreitender Bindegewebsentwicklung untergehe. Friedländer<sup>6)</sup> dagegen, welcher sie ebenfalls als netzförmig zusammenhängende Bildungen be-

<sup>1)</sup> Arch. de physiol. norm. et path. 1874. p. 265 und Cornil et Ranvier, Manuel d'histol. pathol. III. p. 920.

<sup>2)</sup> A. a. O. S. 127, 154.

<sup>3)</sup> Arch. de physiol. norm. et path. 1876. p. 471.

<sup>4)</sup> A. a. O. S. 278.

<sup>5)</sup> Ebendasselbst S. 644, 773.

<sup>6)</sup> Epithelwucherung und Krebs. 1877. S. 46.

schreibt, deutete sie als Wucherungen, die aus den normalen Gallenkanälchen herauswachsen, während Brieger <sup>1)</sup>, der sie noch bei vielen anderen chronischen Leberkrankheiten gesehen hat, zwar zugesteht, dass in einigen Fällen wohl echte, aus den normalen Gallenkanälen hervorgehende Neubildungen diese Kanälchen darstellen, dass aber, da ein Zusammenhang derselben mit Leberzellenreihen stets nachweisbar sei, die Bedingung für ihre Genese hauptsächlich in der Bindegewebswucherung liege, durch deren Druck die Leberzellen allmählich zur Atrophie gebracht und in die Epithelien der neuen Gallengänge umgewandelt würden; gleichwie auch der neueste Autor über diese Frage, Posner <sup>2)</sup> in Giessen glaubt, sie „mit einiger Sicherheit“ aus Resten ursprünglicher Leberzellstränge ableiten zu können.

Ueber Genese, Verlauf und Bedeutung dieser Kanälchen konnte ich durch Untersuchung von einfachen Tinctionspräparaten nicht zu einem sicheren Ergebniss kommen <sup>3)</sup>. Es gelang mir aber, dieselben bei einer Leber mit vorgeschrittener atrophischer Cirrhose vom Ductus hepaticus aus mit Injectionsmasse (Berliner Blau in Leim) sehr vollständig zu füllen und sie dadurch in ihrer Form und Verbreitung viel deutlicher zur Anschauung zu bringen, als dies an Tinctionspräparaten möglich ist.

Zunächst ergab sich, dass die Menge dieser Kanäle in dem neugebildeten Bindegewebe eine viel grössere ist, als man nach der Besichtigung von nicht injicirten Präparaten annehmen möchte. Am zahlreichsten und auch am weitesten sind sie in den breiten Bindegewebsstrassen, welche die Acini bei der Lebercirrhose einschliessen; aber auch im Innern der Acini kommen sie in freilich durchweg viel schmäleren Formen zur Beobachtung. Sie verlaufen zum Theil gestreckt oder ganz leicht geschwungen in oft sehr bedeutender, manchmal (bei 300facher Vergrösserung) weit über die Grenzen des Gesichtsfeldes hinausreichender Länge und fast ohne Veränderung ihres Breitendurchmessers. Andere, und zwar besonders viele, verlaufen in zahlreichen, oft ausserordentlich kurzen und

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 75. S. 85.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 79. S. 369.

<sup>3)</sup> Die folgende Beschreibung der Kanälchen ist bereits in den Sitzungsberichten der Naturforschenden Gesellschaft zu Halle mitgetheilt worden nach einem am 28. Febr. d. J. von mir gehaltenen Vortrage.

dichten, zuweilen mehr langgezogenen Serpentinien, welchen sich hin und wieder eine unvollkommene Spirale anschliesst. Oder sie bilden vereinzelte, theils mehr, theils weniger convexe Bogen oder plötzliche Umbiegungen in abgerundeten Winkeln, deren Grösse oft nicht über 10—15 Grad hinausgeht. Sowohl die gestreckten wie auch die gewundenen Kanäle theilen sich nicht eben selten dichotomisch, jedoch behält jedes von den aus dieser Theilung hervorgehenden Kanälchen auch nach derselben noch beinahe die Weite des ursprünglichen Kanals, so dass also die Verjüngung der Lumina des ganzen Systems nur sehr langsam erfolgt. Aber auch Seitenzweige geben die Kanäle ab, welche etwas geringeren Durchmesser sind, als sie selbst. Blinde, kolbige Enden oder blind endigende Seitensprossen kommen, obschon sie mehrfach von anderen Beobachtern (Liebermeister, Waldeyer, Klebs, Zenker) beschrieben worden sind, nicht vor. Es handelt sich dabei vielmehr um quere oder schräge Präparationsdurchschnitte von Kanälchen, oder um kurze, mit ihrer Convexität nach oben gerichtete Windungen, wodurch am nicht injicirten Präparat der Eindruck eines abgerundeten Kanalanhanges hervorgerufen werden kann. Gestreckte und gewundene Kanälchen liegen zuweilen so nahe bei einander und sind so vielfach um und durch einander geschlungen, dass man an einen Haufen zahlreicher kleiner Schlangen erinnert wird. Oder die Windungen sind so dicht, und das zwischen ihnen befindliche Gewebe ist so spärlich, dass eine gewisse Aehnlichkeit mit einem Glomerulus der Niere nicht zu verkennen ist. Anastomosen dieser Kanäle unter einander scheinen nicht vorzukommen. Auch die dichtesten Verschlingungen derselben haben immer nur die Anordnung eines verworrenen Knäuels, niemals den Bau eines Maschennetzes.

In der grössten Strecke ihres Verlaufs besitzen die Kanälchen eine Weite von etwa 0,020 Mm. Sie entspringen aus spärlichen, aber erheblich weiteren Kanälen, den normalen interacinösen Gallengängen, nehmen dann vermöge fortgesetzter dichotomischer Theilung an Zahl bedeutend zu und lösen sich endlich in eine Menge feinerer, ebenfalls noch sich dichotomisch ramificirender Kanälchen auf, welche zum Theil in näherer Umgebung der Acini, zum Theil innerhalb derselben verlaufen. Die Weite dieser feinsten Kanälchen, welche zuweilen den Acinus in seiner ganzen Ausdehnung durchsetzen, zuweilen nicht über seine Randzone hinausgehen, ist sehr

gering, erreicht häufig kaum 0,005—0,007 Mm. Sie erinnern betreffs ihrer Vertheilung zwischen den Leberzellenbalken einigermaassen an Gallencapillaren. Dennoch kann ich mich nicht entschliessen, sie als solche aufzufassen, weil sie von den in ihrer nächsten Nachbarschaft liegenden Leberzellen noch durch ein zwar zartes, aber doch deutlich erkennbares fibrilläres Bindegewebe getrennt sind. Dichtere Anhäufungen faserigen Bindegewebes von freilich immer nur sehr grosser Schmalheit bilden die nächsten Umhüllungen der weiteren Kanäle, an denen man auch hie und da Contouren, wie von einer Tunica propria erkennt, welche zu isoliren mir jedoch nicht gelungen ist.

Auf den Innenwandungen der Kanälchen erkennt man ein deutliches Epithel, welches nur an den feinsten nicht wahrzunehmen ist. Dasselbe ist deutlicher und genauer an Tinctionspräparaten zu unterscheiden, als an Injectionspräparaten, weil es durch den Druck der Injectionsflüssigkeit oft von den Wandungen gelöst und in das Innere des Kanalrohres verschoben, zuweilen auch auf weitere Strecken fortgeschwemmt wird. Es besteht in den weiteren Kanälen aus einer einfachen Lage deutlicher Cylinderzellen, in den engeren aus mehr kubischen Zellen, welche runde Kerne und ein oft nur sehr spärliches und fein granulirtcs Protoplasma besitzen. Mit Pikrocarmin färben diese Kerne sich schnell und intensiv roth, während das sie umgebende Zellprotoplasma ungefärbt bleibt. In Kanälchen von noch geringerer Weite sind die Epithelien sehr klein, namentlich äusserst niedrig und es kann den Anschein haben, als würden die Lumina derselben zuweilen durch eine einfache Reihe flacher, kernloser epithelialer Elemente vollständig erfüllt.

Atrophische Leberzellenschläuche mit deutlichem Lumen findet man häufig in unmittelbarer Nähe der Kanälchen, und am nicht injicirten Präparat scheint es zuweilen, als bestünden anastomotische Verbindungen zwischen jenen und diesen, wie sie gleichfalls bis in die neueste Zeit vielfach beschrieben worden sind. Thatsächlich aber kommen dieselben nicht vor, denn die Injectionsmasse gelangt aus den Kanälchen nicht in die Lumina der Leberzellenschläuche. Gleicher Weise beruhen auch die am nicht injicirten Präparat häufig auftretenden Bilder von zahlreichen scheinbaren Anastomosen der Kanälchen und die daraus resultirenden Ansichten von netzförmigen Verbindungen derselben unter einander auf Täuschungen, welche

in den vielen gegenseitigen Verschlingungen und Kreuzungen der Kanäle begründet sind und am Injectionspräparat leicht in ihrem wahren Verhalten erkannt werden. Ebenso wenig wie Anastomosen der Kanälchen unter einander oder mit Leberzellenschläuchen, kommen fadenartig endigende Ausläufer an ihnen vor, wenn schon man am einfachen Tinctionspräparat derartige Formen manchmal zu sehen glaubt. Gleichwie die bereits erwähnten, von mehreren Autoren beschriebenen kolbigen Endigungen, ergeben sie sich am Injectionspräparat als Kanälchen, die in andere Schnittebenen übergehen. Die feinsten Kanälchen, namentlich alle, in denen ein Epithel nicht mehr zu erkennen ist, sind übrigens am nicht injicirten Präparat gar nicht zu unterscheiden.

Die Kanälchen sind keine atrophische Leberzellenschläuche und gehen auch nicht aus Leberzellenschläuchen hervor. Dies ergibt sich namentlich daraus, dass sie mit denselben nicht in anastomotischer Verbindung stehen und dass ihre Längenausdehnung von ihrem Ursprunge aus den normalen interacinösen Gallenkanälchen an bis zu ihrer Endigung in den Acinis eine weit bedeutendere ist, als die der Leberzellenschläuche; ferner aus ihrer dichotomischen Ramification und der Beschaffenheit ihrer Epithelien, welche mit atrophischen Leberzellen keine Aehnlichkeit haben.

Die Leberzellenschläuche gehen vielmehr unter dem Druck des neoplastischen Bindegewebes allmählich zu Grunde, indem ihre Zellen kernlos werden, sich mehr und mehr verkleinern und schliesslich nur noch in dürftigen, theils vereinzelt, theils in kleinen Haufen bei einander liegenden Exemplaren zu unterscheiden sind. Zu den neu sich bildenden Kanälchen haben sie weder genetisch noch functionell eine erkennbare Beziehung.

Das Lumen der feinsten unter diesen Kanälchen zeigt oft eine etwas undeutliche, leicht verwaschene Begrenzung, so dass es den Anschein hat, als sei die dasselbe umschliessende Wand noch sehr locker und als verlaufe der Kanal in einer noch nicht vollständig consolidirten Umgebung. Aber schon die etwas weiteren Kanälchen, und in noch höherem Grade die von mittlerem oder noch bedeutenderem Caliber, besitzen ungemein regelmässige, scharfe Ränder und legen dadurch sowie durch ihr massenhaftes Vorkommen im stark geschrumpften Bindegewebe bei der atrophischen Cirrhose immerhin die Vermuthung nahe, dass ihre Persistenz eine dauernde sei.

Ihre Verbindung mit den grossen Gallengängen, sowie andererseits das Eintreten ihrer Endverzweigungen in die Acini, sind That- sachen, welche keinen Zweifel an ihrer Bedeutung als Excretions- wege aufkommen lassen und zu ihrer Bezeichnung als neugebildete „Gallenkanäle“ eine ausreichende Berechtigung geben. (Vgl. zu dieser Beschreibung Fig. 3.)

Neuerdings habe ich ihr Vorkommen in dem schwieligen Ge- webe der Schnürleber ebenfalls durch Injection in den Ductus he- paticus nachweisen können und halte mich überzeugt, dass ein Gleiches in allen Formen von Bindegewebsneubildung in der Leber möglich sein wird.

Hanot<sup>1)</sup> und namentlich Charcot und Gombault<sup>2)</sup> haben in dem Umstande, dass sie diese neugebildeten Gallenkanäle bei der hyper- trophischen Cirrhose in besonders grosser Menge zu sehen glaubten, einen Grund zu der Annahme gefunden, dass diese Krankheit von Reizungen der Gallenwege ausgehe, und die letztgenannten Forscher haben dieselbe sogar mit den durch Gallenstauung bedingten Binde- gewebsneubildungen der Leber zu einer Groupe des cirrhoses d'origine biliaire zusammengefasst. Seit wir wissen, dass diese Kanälchen bei den verschiedensten Formen der fibrösen Hepatitis vorkommen und nachdem ich durch Injection derselben den Nachweis geliefert habe, dass sie sich bei der atrophischen Cirrhose äusserst massenhaft ent- wickeln, entbehren die Vermuthungen der französischen Autoren jeder sachlichen Grundlage. Im Gegensatz zu Charcot und Gombault habe ich in dieser Abhandlung versucht, die Neubildung bei der hyper- trophischen Cirrhose von den normalen Capillaren der Leber, den Centralvenen und den interacinösen Pfortaderzweigen abzuleiten, kann aber mit ihnen auch darin nicht übereinstimmen, dass sie<sup>3)</sup> die atro- phische Cirrhose auf die Pfortader zurückführen und demgemäss als Cirrhose d'origine veineuse bezeichnen, indem ich vielmehr, wie ich ebenfalls des Weiteren begründet habe, der Meinung bin, dass der Ursprung dieser Erkrankung in den Leberzellen und weiterhin in den interacinösen Arterienzweigen und den aus ihnen hervorsprossen- den weiten und langgestreckten Capillargefässen gesucht werden muss.

<sup>1)</sup> A. a. O. S. 70.

<sup>2)</sup> A. a. O. S. 460.

<sup>3)</sup> A. a. O. S. 476.

Die hypertrophische und die atrophische Cirrhose sind demnach zwei durchaus verschiedene, weder genetisch noch anatomisch mit einander verwandte Krankheiten. Während bei der ersteren die Bindegewebsentwicklung von Blutgefässen ausgeht, welche zum normalen Bestande der Leber gehören, entsteht sie bei der letzteren aus Gefässverzweigungen, die sich erst in Folge eines Entzündungsreizes aus den interacinösen Endästchen der Leberarterie ausbilden und als capilläre Ausläufer derselben aufzufassen sind. Der zu dieser Gefäss- und Bindegewebsneubildung führende Entzündungsreiz wird ausgeübt durch die bereits vor dem Beginn der cirrhotischen Erkrankung constant in den Randzonen der Acini fettig oder körnig degenerirenden und demnächst nekrotisch zerfallenden Zellen. Er ist also dem Reize durch einen Fremdkörper analog und die Entzündung stimmt überein mit den Vorgängen bei der demarkirenden Induration. Aehnlich dem Verhalten des bei derartigen Prozessen entstehenden Bindegewebes schrumpft auch das bei der atrophischen Cirrhose sich entwickelnde Bindegewebe und bildet deformirende Narben, als deren Folgen die Granulationen der Leber aufzufassen sind. Bei der hypertrophischen Cirrhose hingegen vermindert sich das Volumen des neoplastischen Bindegewebes nicht, sondern bleibt vielmehr, falls es nicht etwa fortdauernd an Masse zunimmt, bis zum Ende der Krankheit unverändert. Die Bindegewebsneubildung bei der atrophischen Cirrhose kann demgemäss als eine entzündliche, die bei der hypertrophischen Cirrhose als eine elephantiasische bezeichnet werden. Die atrophische Cirrhose beginnt mit einem Stadium der Hypertrophie, welche die Folge der Anhäufung des die Acini umschliessenden, nicht, oder nur wenig in ihre Substanz eindringenden Bindegewebes ist. Schon durch den Druck, welchen dieses noch nicht sklerotische Bindegewebe auf die Capillaren in den Randzonen der Acini und auf die interlobulären Pfortaderzweige ausübt, wird die Communication zwischen Pfortader und Lebervenen erschwert und ein mässiger Grad von Stauung im Ursprungsgebiet der ersteren herbeigeführt, der selbstverständlich mit der fortschreitenden Schrumpfung des Bindegewebes noch zunehmen muss und schliesslich einen completeen Abschluss des Pfortaderblutes von den Lebercapillaren herbeiführen kann. Dann werden die Capillaren der Acini allein durch das Blut der Leberarterie gespeist, welche nunmehr nicht nur die Function des nutritiven Gefässes besorgt, son-

dern auch die Rolle des functionellen, d. h. die Gallenabsonderung vermittelnden Gefässes übernimmt. Bei der hypertrophischen Cirrhose hingegen bleibt die Gefässverbindung zwischen Pfortader und Lebervene während des ganzen Verlaufes der Krankheit vollkommen oder fast vollkommen frei, und Stauungserscheinungen im Ursprungsgebiete der Pfortader kommen daher nicht, oder doch nur in sehr geringem Maasse (Milztumor), zur Entwicklung.

Die hypertrophische Cirrhose ist nicht durchweg unilobulär und die atrophische nicht regelmässig multilobulär. Die letztere ist auch keineswegs bloss interlobulär, sondern vielmehr, ihre allerersten Anfänge abgerechnet, theilweise intralobulär; wohl aber meistens capsulär und nur in einzelnen seltenen Fällen, selbst noch in ihren späteren Stadien, insulär.

Das Vorkommen neugebildeter Gallengänge ist weder für die hypertrophische, noch für die atrophische Cirrhose charakteristisch, denn dieselben finden sich in annähernd gleicher Menge sowohl bei dieser, wie auch bei jener, ja höchst wahrscheinlich bei allen mit Bindegewebshyperplasie verbundenen Krankheiten der Leber. Sie stehen zu den allmählich mehr und mehr atrophirenden und schliesslich spurlos untergehenden Leberzellenschläuchen genetisch in keiner Beziehung und anastomosiren auch nicht mit ihnen, sondern bilden sich vielmehr neu in dem neoplastischen Bindegewebe, gleichzeitig mit diesem, lassen sich von den grossen Ausführungsgängen der Leber aus mit Injectionsmasse füllen, und müssen als echte, insonderheit auch einen Icterus verhütende oder beschränkende Excretionswege für die Galle aufgefasst werden. Sie anastomosiren nicht unter einander und bilden keine Netze, bestehen vielmehr aus zahlreichen, häufig knäuelartig gelagerten und mannichfach verschlungenen Ramificationen.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel XI.

Fig. 1. Cirrhosis hypertrophica. (Fall 1.) Pfortader blau injicirt. Neugebildetes Bindegewebe in der Umgebung und im Inneren der Acini, welche letztere vielfach durch dasselbe zerklüftet sind. Capillargefässe im Ganzen erweitert, innerhalb der Reste der Acini durch Bindegewebe von den noch vorhandenen kleinen Leberzellenhaufen getrennt, ausserhalb derselben bereits frei im Bindegewebe verlaufend und zu kleinen interacinösen Pfortaderästchen geworden. Vergr. 40.



Fig. 2. Atrophische Cirrhose, erstes (hypertrophisches) Stadium. *Cirrhosis capsularis unilobularis*. (Fall 3.) Die Acini vollständig erhalten und von Bindegewebszügen umgeben, welche sie einhüllen, ohne auch nur in ihre Randzone einzudringen. Leichte Formveränderungen der Acini, bedingt durch die comprimirenden Wirkungen Seitens des Bindegewebes, welche auch zu einer Verengung der interacinösen Capillargefäße, besonders an den Rändern der Acini, geführt haben. Deshalb schwache Füllung dieser Gefäße von der (blau injicirten) Pfortader aus, deren interlobuläre Zweige übrigens auch schon etwas enger und spärlicher geworden sind. Vergr. 40.

Fig. 3. Neugebildete Gallenkanälchen aus einer sehr verkleinerten Leber mit atrophischer Cirrhose. Die Gallenkanälchen vom Ductus hepaticus aus injicirt. Sie verlaufen theils gestreckt, theils gewunden und schlingen sich vielfach durch einander. In ihrem Verlauf geben sie ziemlich zahlreiche Seitenzweige ab oder theilen sich dichotomisch, bilden aber keine Anastomosen unter einander. Vergr. 100.

## XXI.

### Ueber senile Osteomalacie und Knochenresorption im Allgemeinen.

Von Dr. Hugo Ribbert,

I. Assistenten am pathologischen Institute zu Bonn.

(Hierzu Taf. XII.)

Die zur allgemeinen Atrophie des Skeletsystems führenden Knochenkrankungen zerfallen im Wesentlichen in zwei Gruppen. Die erste bilden die beiden Formen der Osteomalacie, die puerperale, fast immer am Becken beginnende, und die nicht puerperale, die von der Wirbelsäule und dem Thorax den Anfang nimmt und auf das ganze Skelet, selbst auf den Schädel, übergreifen kann. Die zweite Gruppe wird repräsentirt durch die senile Atrophie. Während bei dieser einfacher Knochenschwund ohne osteoide Einschmelzung und ein Oel- oder Gallertmark vorhanden ist, sind für jene das Auftreten osteoider Zonen und bestimmte Markveränderungen charakteristisch.

Cornil und Ranvier<sup>1)</sup> sprechen zwar ausserdem von einer

<sup>1)</sup> Manuel d'histologie pathologique. Paris 1869. p. 388.