

nicht die nächste Zeit uns bei der jetzt auf diese Prozesse gelenkten Aufmerksamkeit eine Hypertrophie und Vacuolisierung bei neurotischer Atrophie der Muskeln kennen lehrt? Es würde daher verfrüht sein, auf diese Befunde eine differentielle Diagnose, ob neurotisch oder neuropathisch, zu gründen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, für die freundliche Unterstützung und für das Interesse, das dieser Arbeit von Seiten meines verehrten Lehrers, Herrn Geh.-Rath Arnold, und von Seiten des Herrn Prof. Dr. Schultze entgegengebracht wurde, an dieser Stelle meinen innigen Dank auszusprechen.

---

## XX.

### Die Genese der chronischen interstitiellen Phosphor-Hepatitis.

Von Dr. med. G. Krönig,

früherem Assistenten an der Frerichs'schen Klinik.

(Hierzu Taf. VI – VII.)

---

Seit dem Erscheinen der bekannten Weigert'schen Arbeit „die Bright'sche Nierenerkrankung vom pathologisch-anatomischen Standpunkte“ hat sich, wie es mir scheint, allmählich eine Aenderung in den pathologisch-anatomischen Anschauungen bezüglich der Natur und des Ausgangspunktes chronischer Entzündungsprozesse geltend gemacht. Während man vorher in der chronisch-interstitiellen Nephritis einen primär im Bindegewebsgerüst sich etablirenden entzündlichen Vorgang erblickt hatte, welcher zur Neubildung von Bindegewebe und später in Folge narbiger Retraction des letzteren, sei es direct durch Compression, sei es indirect durch Verlegung und Beeinträchtigung der Blutbahn, zu degenerativen Vorgängen im Parenchym führte, ist Weigert auf Grund seiner Untersuchungen zur Aufstellung eines Umkehrungsverhältnisses gelangt, d. h. zur Annahme eines primären Ergriffenseins des secretorischen, eines secundären des Bindegewebsapparates. Mit Rücksicht nemlich darauf, dass es Weigert gelang, stets in unmittelbarer Umgebung, beziehungs-

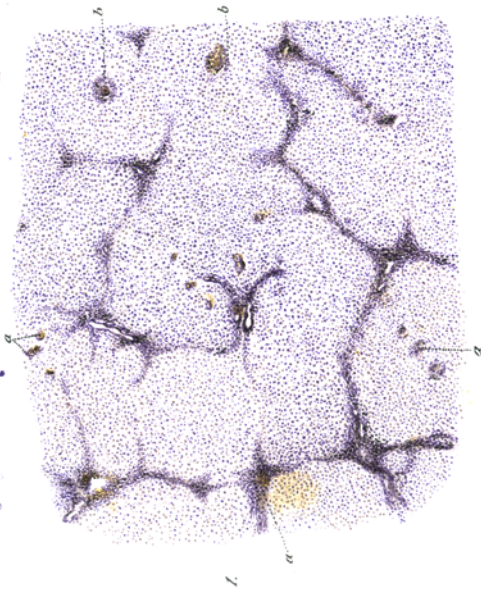
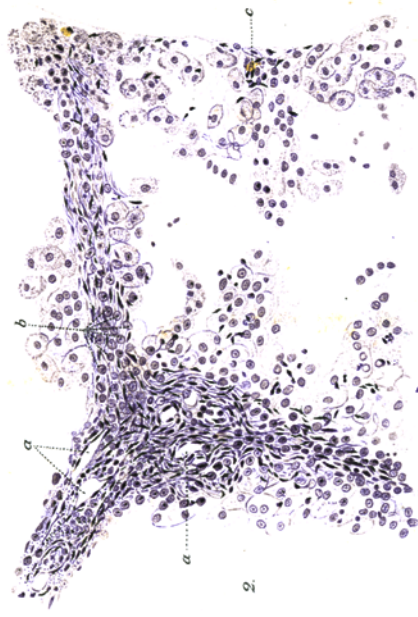


Fig. 1. Section of a blood vessel.

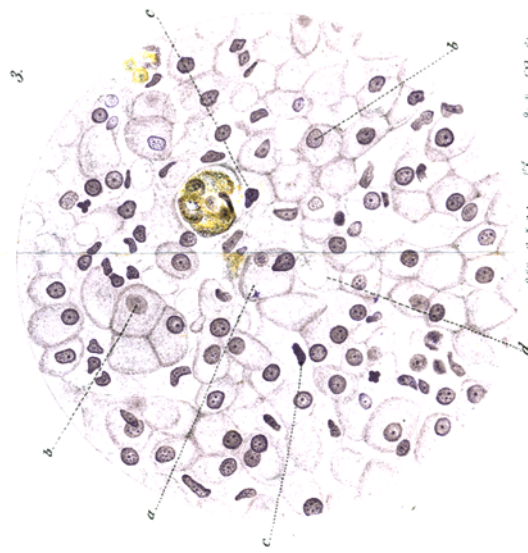
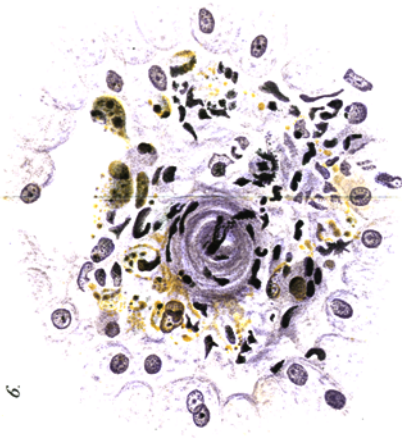
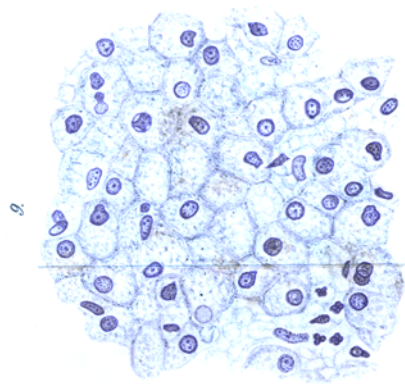
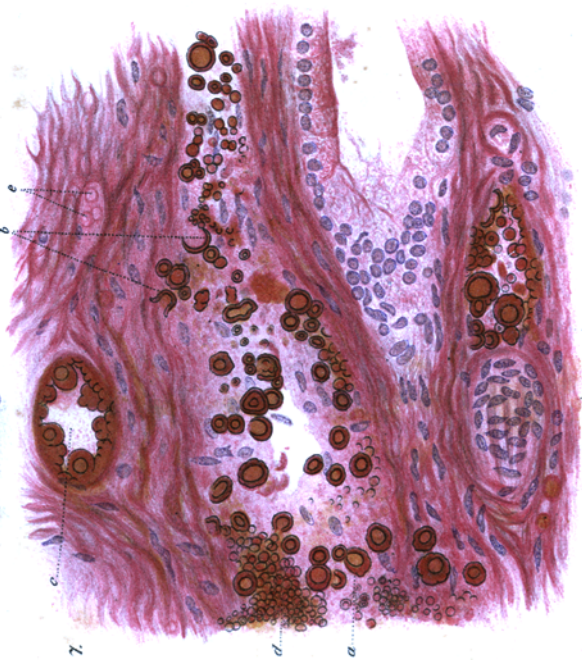
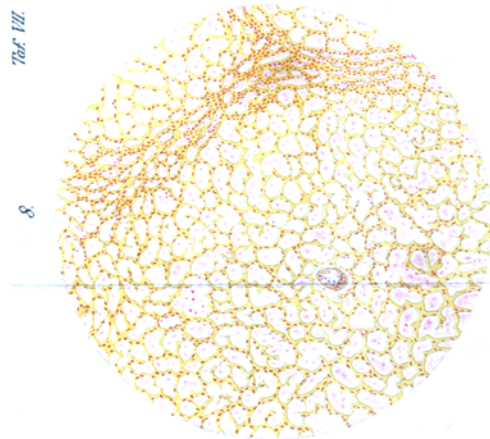
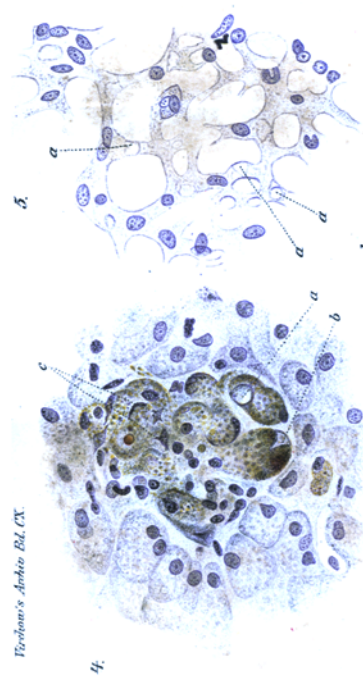


Fig. 2. Section of a blood vessel.



weise im Centrum interstitieller Wucherungsprozesse krankhafte Veränderungen des epithelialen Apparates — einfache oder degenerative Atrophien, Coagulationsnekrosen u. s. w. — nachzuweisen, Veränderungen, welche als Folgeerscheinungen raumbeengender oder circulationshemmender interstitieller Wucherungen nicht angesehen werden konnten, mit Rücksicht ferner darauf, dass dieser Autor andererseits wiederum Stellen mit ausgesprochenen Zellatrophien ohne eine Spur begleitender interstitieller Wucherungsprozesse antraf, zog er den Schluss, dass für die meisten dieser Fälle der Gewebsschwund das Primäre, die Bindegewebsbildung das Secundäre sei. Den Gewebsschwund selbst aber lässt Weigert nicht aus einer in dem Virchow'schen Sinne hervorgegangenen parenchymatösen Entzündung, welche durch die bekannten Stadien trüber Schwellung und Verfettung hindurch die schliessliche Auflösung der Zelle herbeiführt — entstehen, er schildert die Parenchymerkrankung vielmehr als eine von vornherein mit Verkleinerung des Kanallumens einhergehende Veränderung, wobei „mit Fetttropfchen versehene, aber normal grosse oder geschwellte Kanälchenquerschnitte nicht die Rolle der Centra interstitieller Zellwucherungen spielten“.

Diese neuere Anschauungsweise von der Genese chronischer Entzündungsvorgänge hat sich, so weit ich urtheilen kann, zunächst im Lager der Neuropathologen Eingang verschafft und ihrer Auffassung von den secundären, im Anschluss an Hirn- und Rückenmarksläsionen auftretenden Strang-Sklerosen eine Richtung gegeben, die von der früheren nicht unerheblich abwich und als eine directe Uebertragung der Weigert'schen Anschauungsweise auf dieses Gebiet aufgefasst werden kann. Ganz neuerdings ist man nun auch mit analogen Erklärungsversuchen bezüglich der Entstehungsweise der chronischen interstitiellen Hepatitis hervorgetreten, und hier war es vorzugsweise Ackermann, welcher, allerdings ohne die genügenden thatsächlichen Beweise zu erbringen, auf der Naturforscher-Versammlung zu Magdeburg<sup>1)</sup> den gleichen Entstehungsmodus auch für diese Krankheit proclamirte.

<sup>1)</sup> Tageblatt der 57. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Magdeburg. S. 98.

Die ersten Andeutungen dieser ebenfalls wohl auf den Einfluss der Weigert'schen Arbeit zurückzuführenden veränderten Auffassungsweise von dem Ablauf der fraglichen Prozesse findet sich bereits in seinem vor mehreren Jahren erschienenen Aufsätze über hypertrophische und atrophische Lebercirrhose<sup>1)</sup>, in welchem Ackermann sich unter Anderem folgendermaassen äussert: „Da nun sowohl bei der Phosphorvergiftung wie bei'm chronischen Alcoholismus 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.“

Ackermann findet also bei der Phosphor- wie bei der Alcoholcirrhose in den die Peripherie einnehmenden und zerfallenden Leberzellen den wahrscheinlichen Ausgangspunkt der chronischen Entzündung, welche er als eine „demarkirende“ bezeichnet. Ganz abgesehen nun davon, dass man einmal durchaus nicht immer in der Lage ist, die peripherischen Partien des Acinus in fettiger Degeneration anzutreffen, vielmehr umgekehrt oft einer ausgesprochenen Fettinfiltration bei normaler oder übernormaler Grösse der Zellen begegnet, so würde einem derartigen Befunde, selbst wenn wir seine Constanz zugeben wollten, gleichwohl die beweisende Kraft fehlen, da Ackermann denselben für sich allein ohne begleitende Bindegewebswucherung nicht erhoben hat.

Ohne nun einen Unterschied bezüglich der Wirkungsweise all' der hier in Frage stehenden ätiologischen Momente zu machen, erklärt Ackermann, dass der primäre Vorgang bei der Lebercirrhose überhaupt nichts Anderes sei, als eine unter dem Einfluss giftiger Substanzen (Alkohol, Phosphor, anscheinend auch zuweilen Mikroorganismen) auftretende Nekrose der Leberzellen, welche constant mit Fettablagerung in denselben verbunden zu sein scheine. Die nekrotischen Zellen zerfallen, werden resorbirt

<sup>1)</sup> Ackermann, Dieses Archiv Bd. 80. S. 421 u. 434.

und im Anschluss hieran entsteht die Bindegewebsneubildung; eigentlich entzündliche Erscheinungen, bestehend in Hyperämie, Exsudation und Austritt farbloser Zellen aus dem Blute, hat Ackermann dabei vermisst.

Diese eben skizzierte Anschauungsweise bezüglich der Genese der interstitiellen Wucherung lässt zwei Momente erkennen, die ihn zu seinen früheren Ansichten in Widerspruch setzen. Wenn ihm früher die in fettiger und körniger Degeneration befindlichen Randpartien des Acinus als dasjenige Agens galten, welche den Reiz zur Entstehung der entzündlichen Neubildung hergaben, so sieht er neuerdings in einem ganz anderen Moment die Veranlassung zu der Bindegewebshyperplasie. Nicht ein positiver Factor, sondern vielmehr ein negativer, nicht die in Degeneration begriffenen Zellen, sondern die bereits durch Resorption fortgeschafften Massen sind es, welche den Anstoss zur Wucherung geben, einer Wucherung, die also lediglich bestimmt ist, das Vacuum auszufüllen, und die Ackermann nicht mehr als den eigentlichen Krankheitsprozess, sondern vielmehr als einen reactiven salutären Prozess ansieht, welcher die nachtheiligen Wirkungen des primären Vorgangs zwar nicht ganz zu beseitigen, aber doch einzuschränken und zu verzögern im Stande sei.

Aber auch in einem zweiten, ausserordentlich wichtigen Punkte divergirt Ackermann's heutige Ansicht mit der früheren:

Während er die Bindegewebsneubildung früher als einen entzündlichen Vorgang bezeichnete, entkleidet er dieselbe heute vollständig ihres entzündlichen Charakters und fasst sie lediglich mehr als eine einfache reactive Hyperplasie auf.

In der sich an seinen Vortrag anschliessenden Discussion wurde von Rindfleisch — mit alleiniger Ausnahme der Phosphorcirrhose — der alte Standpunkt von der primären entzündlichen Hyperplasie des Bindegewebes mit secundärer Atrophie der Zellen festgehalten, während Strümpell unter Hinweis auf analoge Erfahrungen bei der interstitiellen Nephritis sich auf Seiten Ackermann's stellte. Am vorsichtigsten äusserte sich bei dieser Gelegenheit Küssner. Küssner giebt keinerlei apodictische Erklärungen ab, hält es nur „mindestens für wahrscheinlich“, dass auch bei der chronischen Phosphorvergiftung in gleicher Weise die Primärwirkung auf das Parenchym statt-

finde und die interstitiell-hyperplastischen Prozesse das Secundäre seien.

Diese Worte Küssner's, welche zugleich das Eingeständniss enthalten, dass etwas positiv Sicheres auch bei der Phosphorcirrhose bezüglich ihrer Gēnese bisher nicht vorliege, stehen mehr oder weniger im Einklang mit dem, was in derselben Sitzung auch Aufrecht über den fraglichen Punkt äussert. Aufrecht bekennt sich zu der schon vor Jahren vertretenen Auffassung von dem primären Ergriffensein der Leberzellen bei dieser Affection, wobei es ja gleichgültig sei, dass er den Prozess im Parenchym als einen entzündlichen ansehe. — Er bezieht sich hierbei auf seine im Jahre 1879 erschienene Arbeit <sup>1)</sup>, welche allerdings einen werthvollen Fingerzeig für die Auffassung der Vorgänge bei subacuten Entzündungsprozessen giebt, keinen sicheren Schluss indess auf das Wesen eines Prozesses zulässt, wie wir ihn bei der chronischen interstitiellen Phosphorhepatitis antreffen.

Die Veranlassung zur Entstehung der Aufrecht'schen Arbeit aber gab erst die bekannte Publication Wegner's <sup>2)</sup> und mit ihr, als dem Ausgangspunkte auch der vorliegenden Abhandlung, müssen wir uns zunächst etwas eingehender beschäftigen.

Seit Jahrzehnten bereits spielt der Phosphor in der experimentellen Pathologie eine hervorragende Rolle und viele ausgezeichnete Forscher haben sich mit der Einwirkung dieser Substanz auf den thierischen Organismus beschäftigt.

Alle die zahlreichen aber und nach den verschiedensten Richtungen hin ausgeführten Arbeiten — ich nenne hier besonders diejenigen von Wöhler und Frerichs <sup>3)</sup>, von Virchow <sup>4)</sup>, Lewin <sup>5)</sup>, Mannkopff <sup>6)</sup>, Leyden und Munk <sup>7)</sup>, Klebs <sup>8)</sup>, Bauer <sup>9)</sup>,

<sup>1)</sup> Die diffuse Leberentzündung nach Phosphor, von Dr. E. Aufrecht. Archiv für klin. Medicin. Bd. 23.

<sup>2)</sup> Wegner, Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Dieses Archiv Bd. LV.

<sup>3)</sup> Wöhler u. Frerichs, Liebig's Annal. Bd. 65.

<sup>4)</sup> Virchow, Dieses Archiv Bd. XXXI.

<sup>5)</sup> Lewin, Dieses Archiv Bd. XXI.

<sup>6)</sup> Mannkopff, Beitrag zur Lehre von der Phosphorvergiftung. 1862.

<sup>7)</sup> Leyden u. Munk, Die acute Phosphorvergiftung. 1865.

<sup>8)</sup> Klebs, Dieses Archiv Bd. XXXII.

<sup>9)</sup> Bauer, Zeitschrift für Biologie. Bd. VII.

Storch<sup>1)</sup>, Schultzen und Riess<sup>2)</sup> u. A., in neuester Zeit die von A. Fränkel<sup>3)</sup>, Ehrlich<sup>4)</sup>, Leo<sup>5)</sup> — sind zwar für das Verständniss und die Auffassung von dem Wesen der acuten Phosphorvergiftung ungemein förderlich gewesen, die Vorgänge bei der chronischen Phosphorvergiftung dagegen sind von ihnen unberührt geblieben. Zur Ausfüllung dieser Lücke nun hat Wegner eine Reihe von Versuchen angestellt, um die chronische Einwirkung kleiner Phosphormengen auf den Thierkörper zu studiren.

Wegner experimentirte an Kaninchen, Katzen und Hunden; theils in Dampfform, theils per oesophagum gelang es ihm, seinen Versuchsthiere kleinste Dosen von Phosphor beizubringen, die er allmählich steigerte und alsdann die Thiere in verschiedenen Zeitabläufen tödtete.

Die Einwirkung des Phosphors concentrirte sich wesentlich auf zwei Systeme des Körpers, einmal auf das Knochen- und zweitens auf das Verdauungssystem und zwar hier wiederum besonders auf Magen und Leber.

Am empfindlichsten für die Phosphoreinwirkung erwies sich besonders bei den noch im Wachsthum begriffenen Thieren der Knochenapparat, und hier genügte eine durch längere Zeit denselben beigebrachte, stets gleiche minimale Dosis des Giftes, um bei völligem Intactbleiben des Verdauungsapparates die markantesten pathologischen Veränderungen an den Knochen dieser Thiere, bestehend in solider Verknöcherung der normaler Weise in spongiöse Knochensubstanz sich umbildenden Epiphysenknorpel hervorzubringen. Steigerte Wegner nun allmählich diese Dosis, jedoch in so vorsichtiger Weise, dass das Auftreten einer acuten oder subacuten Intoxication vermieden wurde, so etablirten sich alsdann auch in anderen Organen, vorzugsweise im Magen und in der Leber Veränderungen, bestehend in interstitiel-

<sup>1)</sup> Storch, Den acute Phosphorforgiftning. Kopenhagen 1865.

<sup>2)</sup> Schultzen u. Riess, Charité-Annalen. Bd. XV. 1869.

<sup>3)</sup> A. Fränkel, Dieses Archiv. Bd. 67, sowie A. Fränkel u. Röhmman, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. IV.

<sup>4)</sup> Ehrlich, Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus. Berlin 1885.

<sup>5)</sup> Leo, Fettbildung und Fetttransport. Zeitschrift für phys. Chemie. IX. 1885.



len Wucherungsprozessen. Der Beginn dieser Veränderungen documentirte sich zunächst an der Magenschleimhaut als eine hyperämische Schwellung, welcher sich bald darauf Hämorrhagien und Infarcirungen zugesellten. Auf der Höhe der Falten bildeten sich späterhin grubchenartige flache Geschwüre, deren schmutzig brauner Rand den hämorrhagischen Ursprung verrieth. Dann folgte eine Schwellung der Schleimhaut, an welcher sich mikroskopisch neben reichlicher dunkelkörniger Pigmentablagerung eine Verlängerung der Drüsenschläuche, sowie eine Wucherung des — im gesunden Zustande kaum nachweisbaren — interglandulären Bindegewebes bemerkbar machte. Von Seiten der Leber constatirte Wegner folgende Veränderungen: Dieselbe zeigte sich anfangs geschwollen und härter, und es trat im Verlaufe der Beobachtung allmählich dasjenige Bild zu Tage, welches wir mit dem Namen der Cirrhose bezeichnen. Die Form derselben war eine verschiedene: entweder entstand eine einfache glatte Induration, oder aber die beim Menschen in Folge von Lues sich darbietende Form der gelappten Leber mit zahlreichen tiefgehenden, das Organ deformirenden Narbenzügen oder drittens die typische Laennec'sche Granularatrophie. In allen diesen Fällen constatirte Wegner chronischen Icterus, bei der letzterwähnten Form ferner auch alle diejenigen Störungen, welche sich secundär durch Sperrung und Untergang intrahepatischer Portalvenenäste herausbilden, wie venöse Hyperämie der Magen-Darmschleimhaut, indurative Vergrößerung der Milz, Ascites u. s. w.

Mikroskopisch stellten sich die Veränderungen der Leber als eine im portalen Bindegewebe localisirte intensive zellige Wucherung dar, die sich weiterhin zu faserigem Bindegewebe umwandelte und eine mehr oder weniger breite Partie in der Peripherie der Acini einnahm. Die peripherische Zone der Leberzellen geht durch fettige Metamorphose zu Grunde, die Mehrzahl derselben bietet eine icterische Färbung dar.

Wie wir ersehen, also eine Cirrhose „in optima forma“, und Wegner steht in Folge dessen nicht an, als das Angriffsobject der chronischen Phosphorvergiftung das interstitielle Gewebe der Leber zu bezeichnen, im Gegensatze zu der acuten Vergiftung, bei der es wesentlich die Leberzelle sei, die der vernichtenden Thätigkeit des Phosphors zum Zielpunkte diene.

Gegen diese Behauptung Wegner's erhebt nun Aufrecht<sup>1)</sup> Widerspruch. Von der gewiss berechtigten Ansicht ausgehend, dass die merkwürdige Differenz in der Einwirkungsweise des Phosphors, je nachdem kleinere oder grössere Quantitäten des Giftes zur Wirkung gelangten, auf einem Irrthum beruhen müsse, betrat Letzterer gleichfalls den Weg des Experiments, indem er einer grösseren Anzahl Kaninchen in bestimmten Zwischenräumen je 0,003 Phosphor unter die Haut spritzte und nun die eintretenden Veränderungen der Leber in fortlaufender Reihe sowohl an den der Vergiftung erlegenen als auch an den überlebenden und dann getödteten Thieren studirte. Das Resultat seiner Untersuchungen war kurz folgendes: Durch die Einwirkung des Phosphors wird in dem Protoplasma der Leberzellen eine Reihe chemischer Vorgänge eingeleitet, welche zur Bildung von Körnchen und Fetttröpfchen führen, keineswegs aber den Untergang der Zellen bedingen, da die Lebern der überlebenden Thiere eine vollständige Restitution derselben erkennen lassen. Bei andauernd erneuter Einführung von Phosphor indess verliert das Protoplasma das Vermögen, albuminoide Körnchen und Fetttröpfchen aus sich heraus zu produciren; es bleiben blass-glänzende Zellen mit deutlichen Kernen zurück, während gleichzeitig das interstitielle Gewebe zur Proliferation angeregt wird.

Diese Proliferation nun ist nach Aufrecht nicht etwa das Product fortdauernder Phosphor-Einwirkung, sondern vielmehr die Reaction auf die Erkrankung der zelligen Elemente. Welcher Erkrankung aber? Aufrecht beobachtet im späteren Verlauf seiner wiederholten Phosphor-Injectionen eine Betheiligung auch des Bindegewebs-Apparates, constatirt jedoch zu gleicher Zeit ausdrücklich eine allmähliche Rückkehr zur Norm von seiten der Leberzellen! Das würde mit anderen Worten also heissen: Der in Heilung begriffene zellige Apparat der Leber inducirt eine Erkrankung des Bindegewebsgerüstes!

Ich will im Allgemeinen durchaus keinen Zweifel in die Richtigkeit der Aufrecht'schen Beobachtungen setzen, nur seine Schlussfolgerungen zweifle ich an, ziehe wenigstens meinerseits einen anderen Schluss aus denselben. Aufrecht

<sup>1)</sup> Aufrecht, a. a. O. S. 332.

schildert die Leberzellen, wie sie sich bei den letzten der überlebenden Thiere darstellen, als von normaler Grösse und Gestalt mit noch erhaltenem Kern; nur bezüglich des Protoplasma's spricht er von dem Unvermögen desselben, aus sich heraus noch ferner albuminoide Körnchen und Fetttropfchen zu bilden, sowie von dessen stark verändertem, hellglänzend gewordenem Aussehen. Wenn aber dem so ist, so hat Aufrecht eben kein normales Protoplasma mehr vor sich gehabt, und es wäre interessant genug gewesen, die Experimente noch weiter zu führen, um zu erforschen, ob sich die Zellen auch in ihrem protoplasmatischen Bestande wieder vollkommen regenerirt oder, ob sie vielmehr umgekehrt eine fortschreitende mit Kernschwund einhergehende Desorganisation erfahren hätten. Das Letztere ist mir das Wahrscheinlichere und ich kann daher einen gewissen Zweifel in die Angabe Aufrecht's, dass die Kerne der Leberzellen intact geblieben seien, nicht unterdrücken.

Wenn nun auch die Untersuchungen dieses Autors, — da es sich in seinen Fällen nicht um chronische, sondern um acute und subacute Intoxicationen handelte, — streng genommen nicht in Parallele gestellt werden können mit den — durchaus chronisch ablaufende Prozesse — darstellenden Intoxicationsversuchen Wegner's und demgemäss auch die Ansicht des Letzteren, dass das Product der chronischen Phosphorintoxication ein primärer Wucherungsprozess im interacinösen Bindegewebsgerüst der Leber sei, nicht ohne Weiteres zu erschüttern vermögen, so sind jene Untersuchungen gleichwohl geeignet, auch auf den bei der chronischen Vergiftung in der Leber sich abspielenden Verlauf der Dinge ein Streiflicht zu werfen und die interstitiellen Wucherungsprozesse mit Wahrscheinlichkeit als gleichfalls von dem Parenchym ausgehend vermuthen zu lassen. Diese Vermuthung aber wird wesentlich gestützt durch Experimente, welche ein paar Jahre später unter der Leitung Cohnheim's und Weigert's von Beloussow <sup>1)</sup> an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden ausgeführt worden sind. Beloussow unterband diesen Thieren den D. choledochus und konnte als Ergebniss dieser im Ganzen an 80 Thieren vorgenommenen Operation stets Nekrotisierungs-

<sup>1)</sup> Beloussow, Ueber die Folgen der Unterbindung des Duct. choledochus. Archiv für experiment. Pathologie. Bd. 14. S. 200.

vorgänge an den zelligen Elementen wahrnehmen, welche heerde-weise auftraten und als stecknadelknopf- bis linsengrosse grau-gelblich gefärbte und verschieden gestaltete inselförmige Fleckchen auf der Oberfläche wie im Innern der Leber sich ausbreiteten. Die mikroskopische Untersuchung dieser Heerde liess in dem Verhalten der Leberzellen deutliche Abweichungen von der Norm erkennen. Das Protoplasma erschien homogen und färbte sich mit Picrocarmin stärker als die benachbarten normal gebliebenen Zellen, die Kerne zeigten sich verwischt. In der Folge trat alsdann in unmittelbarer Umgebung dieser Heerde — die normal gebliebenen Partien der Leber vollkommen freilassend — eine durch Hyperämie sich einleitende Anhäufung lymphoider Elemente auf, und neben denselben weiterhin Gallengangs-Wucherungen sowie deutlich faserige Züge neugebildeten Bindegewebes mit schönen Spindelzellen. Letzterer Vorgang wird von Beloussow als reactive Wucherung aufgefasst, während die Nekrosen als unter dem Einfluss hochgradiger Gallenstauung theils in Folge der Berstung von Gallengefässen, theils in Folge des durch die starke Dehnung der Gallencapillaren erzeugten Druckes entstanden gedacht werden.

Ob nun freilich aus diesen Experimenten, bei denen es sich ja immerhin um äusserst brüske und acut sich abspielende Vorgänge handelt, ein genetischer Rückschluss auf die in der menschlichen Pathologie bei Gallengangsverschlüssen Platz greifenden interstitiellen Wucherungsprozesse gezogen werden kann, muss vorläufig doch noch unentschieden bleiben, obwohl eine speciell nach dieser Richtung hin angestellte Untersuchung mit einiger Wahrscheinlichkeit, wenn auch vielleicht in modificirter Form, die oben erwähnten Entstehungsverhältnisse bestätigen dürfte.

Immerhin konnte auf Grund der Aufrecht'schen, besonders aber der Beloussow'schen Erfahrungen mit Recht die Vermuthung gehegt werden, dass auch in einzelnen Formen der typischen, chronisch verlaufenden interstitiellen Hepatitis des Menschen ein analoger Vorgang Platz griffe, d. h. dass ein primärer nekrobiotischer Prozess im Parenchym die Scene eröffne, und erst secundär die Wucherung des interstitiellen Bindegewebes in's Leben träte.

Um diese Vermuthung zur Gewissheit zu machen, suchte ich bei Hunden eine interstitielle Hepatitis zu erzeugen und vor Allem ihre Anfangsstadien zu studiren.

Der Weg, den ich einschlug, war der von Wegner bereits betretene, der der chronischen Phosphorintoxication.

Nachdem ich zunächst durch die Untersuchung einer grösseren Anzahl gesunder und kranker Hundelebern einige Erfahrung über normale und pathologische Histologie derselben gewonnen, speciell auch von Anfang an auf das Vorkommen von karyokinetischen Figuren mein Augenmerk gerichtet hatte, ging ich an das Experiment heran. Um an absolut gleichaltrigen Hunden zu experimentiren, verschaffte ich mir eine trächtige Hündin, deren kurz darauf geworfene Junge ich nach  $4\frac{1}{2}$  Monaten mit Phosphor zu füttern begann. Die Art der Einverleibung desselben war folgende: von einer alkoholisch-glycerinigen Lösung von der Zusammensetzung

Phosphor 0,03,  
Alkohol 20,0,  
Glycerin 40,0

wurden jedem Hunde 2 ccm — enthaltend also 1 mg Phosphor — in 100 ccm Milch durch ein in einen Trichter auslaufendes elastisches Schlundrohr in den Magen gegossen. Diese Procedur erzeugte anfangs äussersten Widerwillen und Brechneigung; sehr bald indess hatten sich die Thiere an die Einführung gewöhnt, so dass fernerhin nur selten noch Erbrechen erfolgte.

Da mir die genaue Dosirung der Phosphorgaben in Lösung entschieden sicherer zu sein schien als die in Pillenform, bei welcher man doch schliesslich ganz auf die Accuratesse und Zuverlässigkeit des Apothekers angewiesen ist, so wählte ich obige Modification des von Dobson vorgeschlagenen, in Husemann's Arzneimittellehre Bd. II S. 821 angeführten Receptes. Die Lösung ist absolut klar und mischt sich mit Milch in vollkommenster Weise; ganz zuverlässig ist übrigens auch diese Methode nicht, da im Momente der Zubereitung der Injectionsflüssigkeit durch aufsteigende Nebel Spuren von Phosphor verloren gehen, ein Umstand, der mich in der Folge veranlasste, meine Zuflucht zum Phosphoröl zu nehmen, welches ich in Gelatinekapselform den Versuchsthieren mit Leichtigkeit beibringen konnte. Es ist dies

meiner Meinung nach das rationellste Verfahren und zwar aus 3 Gründen:

- 1) ermöglicht die ölige Lösung eine absolut genaue Dosirung,
- 2) geht bei Aufbewahrung der Kapseln nicht die Spur Phosphor verloren,
- 3) schlucken die Thiere die Kapseln leichter als die Pillen.

Wie die nun folgenden Protocolle, die ich auszugsweise wiedergebe, lehren, ging ich in der denkbar vorsichtigsten Weise hinsichtlich einer Steigerung der Gaben vor, wobei ich, wie ich gleich bemerken will, nichts destoweniger zwei Fälle durch Zutritt subacuter Intoxicationerscheinungen einzubüssen hatte.

Beginn der Experimente am Dienstag den 20. April 1886.

Drei ziemlich gleich kleine Hunde — ich bezeichne sie mit I, II, III, — von dem erwähnten Alter ( $4\frac{1}{2}$  Monat), von etwas ungleichem Gewichte ( $4\frac{1}{3}$  Pfund,  $5\frac{1}{2}$  Pfund und 6 Pfund) alle drei aber von gleich gesundem Aussehen erhielten jeder 2 ccm der Lösung = 0,001 g Phosphor per Schlundsonde. — Die für die Injection gewählte Zeit, die im Ganzen strict eingehalten wurde, fiel gewöhnlich in die Vormittagsstunden zwischen 11 und 12 Uhr.

Der Ernährung der Hunde wurde natürlich ganz besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Damit jede Indigestion fern gehalten würde, erhielten dieselben täglich — statt einer grösseren — mehrere, jedesmal etwas knapper bemessene Mahlzeiten, welche letztere — wenigstens in der ersten Zeit — vorzugsweise in Milch und Eiern mit Weissbrod, später auch in Küchenabfällen bestanden.

#### Protocol.

Dienstag den 20. April	} jedesmal 2 ccm = 0,001 g.
Mittwoch - 21. -	
Donnerstag 22. -	
Freitag - 23. -	
Sonnabend 24. -	} $2\frac{1}{2}$ ccm = 0,0012 g.
Sonntag - 25. -	
Montag - 26. -	$2\frac{3}{4}$ ccm = 0,0013 g.
Dienstag den 27. April Gewichtsbestimmung. Hund II und III haben an Gewicht etwas abgenommen, II um $\frac{3}{4}$ , III um $\frac{1}{2}$ Pfund.	
Heute: dieselbe Dosis, also = 0,0013 g.	
Mittwoch den 28. April	} 3 ccm = 0,0015 g.
Donnerstag den 29. April	
Freitag den 30. April	
Sonnabend den 1. Mai	$3\frac{1}{2}$ ccm = 0,00166 g.

Die Thiere sehen heute etwas angegriffen aus, sind nicht so munter wie früher und fürchten sich vor der Injection.

Auf Befragen erfahre ich hinterher, dass die Thiere schon am Tage vorher öfter gebrochen und die ihnen vorgesetzte Milch nicht berührt hätten. Es wurde jetzt die Milchfütterung unterbrochen und die Ernährung mit geschabtem Fleisch und rohen Eiern fortgesetzt, wobei die Thiere von Neuem einen lebhaften Appetit entwickelten und sich schnell wieder erholten. Der Vorsicht halber aber wurden die Phosphorfütterungen bis Mittwoch den 5. Mai suspendirt.

Gewichtsbestimmung: I 4 Pfd., II 5 Pfd., III  $5\frac{1}{2}$  Pfd.

An diesem Tage erhielt jeder 3 ccm = 0,0015 g.

Den ganzen Tag über wieder vollkommen normales Verhalten, alle drei Hunde fressen mit Appetit und sprechen auch der Milch, die ihnen wahrscheinlich wegen der Phosphorbeimischung zuwider geworden war, von Neuem tüchtig zu.

Donnerstag den 6. Mai dieselbe Dosis, also 3 ccm = 0,0015 g.

Freitag den 7. Mai  $3\frac{1}{2}$  ccm = 0,00166 g.

Sonnabend den 8. Mai  $3\frac{2}{3}$  - = 0,00186 g.

Sonntag - 9. -  $4\frac{1}{3}$  - = 0,00216 g.

Montag - 10. -  $4\frac{2}{3}$  - = 0,0023 g.

Dienstag - 11. - 5 - = 0,0025 g.

Die heut vorgenommene Wägung ergibt I 4 Pfund, II 5 Pfund und III 6 Pfund. Die Hunde sind äusserst munter und fresslustig.

Mittwoch den 12. Mai: alle drei Hunde machen heute einen mehr oder weniger kranken Eindruck und sind appetitlos. Irgendwie auffällige Erscheinungen dagegen — wie Erbrechen, Icterus u. s. w. — nicht vorhanden, gleichwohl wird für heute bis zum Freitag den 14. Mai inclusive die Phosphorfütterung ausgesetzt.

Sonnabend den 15. Mai: das Befinden der Hunde wieder ein vollkommen normales. An diesem Tage erhalten dieselben 5 ccm = 0,0025 g.

Sonntag den 16. Mai: 5 ccm.

Montag den 17. Mai:  $5\frac{1}{3}$  ccm = 0,0026 g.

Dienstag den 18. Mai: Wägung. I  $4\frac{1}{2}$ , II  $5\frac{1}{3}$ , III 6 Pfund.

$5\frac{2}{3}$  ccm = 0,00283 g Phosphor.

Mittwoch den 19. Mai: 6 ccm = 0,003 g.

Donnerstag den 20. Mai:  $6\frac{1}{3}$  ccm = 0,00316 g Phosphor.

Freitag den 21. Mai: Alle drei Hunde haben im Verlaufe des Donnerstag gebrochen, es wird deshalb heute von einer Fütterung mit Phosphor Abstand genommen.

Sonnabend den 22. Mai. Der kleinste der Hunde (No. I) sieht äusserst elend aus, erbricht sich zu wiederholten Malen und entleert dünne Stühle. Leichter Icterus conjunctivorum.

Die beiden anderen Hunde sind gleichfalls sehr matt und appetitlos. Phosphor ausgesetzt.

Sonntag den 23. Mai: Status idem.

Montag den 24. Mai: No. I äusserst matt und hinfällig, liegt still in der Ecke, bewegt sich wenig. Temperatur dem Gefühl nach mässig erhöht. Puls ziemlich kräftig. Lebergegend nicht schmerzhaft. Erbrechen und Diarrhoe dauern mit wechselnder Intensität an. Zur Bekämpfung derselben wird Reisswasserschleim mit Fruchtsaft eingeﬂösst und willig hinuntergeschluckt.

Die beiden anderen Hunde (II u. III) erholen sich allmählich.

Dienstag den 25. Mai: Status idem.

Mittwoch den 26. Mai 5 Uhr Abends: Der kleine Hund erheblich schwächer wie vorher, fast pulslos, so dass der Exitus letalis in Aussicht steht. Deutlicher Icterus conjunctivarum. Er wird deshalb mittelst Schnitts durch die Halsgefässe getödtet und die Leber sofort herausgenommen, zum Theil frisch untersucht, einzelne Stückchen zur Härtung in verschiedene Flüssigkeiten, in Müller'sche Lösung, sowie in Müller'sche mit Zusatz von  $\frac{1}{4}$  Osmiumsäure, ferner in Flemming'sches, Fol'sches Gemisch und in absol. Alkohol gelegt.

Die Leber war leicht geschwollen, braungelb gefärbt, von glatter Oberfläche, und liess eine deutliche Acinuszeichnung erkennen. Das Centrum der Acini stark geröthet, mitunter von deutlich abgesetzten rothen Pünktchen eingenommen. Consistenz vermehrt. Schleimhaut des Duct. choledoch. im Zustande ausgesprochener Schwellung, Gallenblase mit grünlich-gelber Galle strotzend gefüllt. Die übrige Section wurde am nächsten Morgen fortgesetzt, wobei Folgendes constatirt wurde:

Sehr atrophischer Leichnam, Icterus an den Conjunctiven und der Mundschleimhaut. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Darmschlingen mässig contrahirt, ebenso der Magen.

Brusthöhle: Lungen blassroth gefärbt, auf der Pleura pulmonal. beiderseits punktförmige Hämorrhagien, die sich verschieden weit bis in das Parenchym hineinverfolgen lassen. Die Pleuren sonst von spiegelnder Glätte, an keiner Stelle mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Auf dem Durchschnitt sind die Lungen fast überall gut lufthaltig, an einzelnen Stellen etwas ödematös.

Herz von normaler Grösse. Klappenapparat zart und intact. Aorta und Pulmonalis deutlich icterisch. Herzfleisch im Ganzen blass, zum Theil mit strichförmig und rundlich gestalteten Fettflecken durchsetzt. Epicard wie Pericard von glatter Oberfläche.

Der Magen enthält eine geringe Menge Speisereste; seine Schleimhaut ist blassroth gefärbt und mit mässiger Menge Schleim bedeckt, eine Schwellung derselben nicht wahrzunehmen.

Die Darmschleimhaut bietet ausser einer im Duodenum vorhandenen ziemlich starken Schwellung sowie einiger in der Gegend der Ileocöcalklappe vereinzelt auftretender stecknadelknopf- bis hanfkorngrosser oberflächlicher Hämorrhagien nichts Besonderes dar.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergab, da hier chronische mit subacuten Veränderungen bunt durcheinander gewürfelt waren, ein einigermassen verwirrendes Bild, in welchem



Nekrosen und fettige Degenerationen mit entzündlichen Erscheinungen im Verlaufe der Gefässhüllen abwechselten, so dass die Ausbeute für meine Zwecke nur gering ausfiel, und ich mich deshalb auf eine etwas kürzere Schilderung des hier Beobachteten beschränken will.

Schon bei oberflächlicher Durchsicht des Präparates fallen die ausserordentlichen Verfettungen an den Parenchymzellen auf, welche in theils feinkörniger, theils grobkörniger und kugeligter Form auftreten. Der Kern ist in einer grossen Anzahl von Zellen noch durch die Fettmassen hindurch sichtbar, sehr häufig liegt derselbe abgeplattet am äussersten Rande derselben.

Der Gefässapparat ist nur in seinen grösseren Kanälen zu erkennen; die Acinusanordnung erscheint verwischt, meist überhaupt nicht mehr zu verfolgen. In der Nähe der grossen Gefässe befindet sich feinkörniges Material, daneben vereinzelt ovale, ebenfalls öfter mit Fetttröpfchen gefüllte Zellen. Was aber vor Allem in die Augen fällt, das sind in wirrem Durcheinander liegende, gewöhnlich häufchenweise auftretende und geschlängelt verlaufende Zellzüge, deren Deutung als Gallenkanälchen keinen Schwierigkeiten begegnet.

Die klarsten Bilder erhält man nicht an frischen, sondern an gehärteten und zwar besonders an mit Flemming'scher und Fol'scher Flüssigkeit — Gemische von Chromsäure, Essigsäure und Osmiumsäure — gehärteten Präparaten, während Alkoholpräparate zwar die Gallengänge und auch die entzündliche Wucherung deutlich hervortreten lassen, über die Veränderungen der Zellen indess, da das Fett aus ihnen extrahiert wird, natürlich keine ganz klare Vorstellung mehr geben können. Die hier folgende Beschreibung stützt sich daher wesentlich auf das Studium von Flemming- und Fol-Präparaten.

Was zunächst die Veränderungen der Leberzellen anlangt, so zeigt das Protoplasma in Folge des in ihm enthaltenen Fettes mitunter eine nicht unerhebliche Vergrösserung derselben, welche auch an Alkoholpräparaten noch deutlich zu erkennen ist; nur erscheinen hier anstatt der in Osmiumobjecten dunkel gefärbten Fetttropfen helle unregelmässige Lücken.

Die Entstehung dieser Lücken in den Alkoholpräparaten ist jedoch nicht allein das Product der Fettextraction, denn sie sind

an frischen Präparaten eben sowohl wie an mit Osmium behandelten zu sehen, vielmehr sind sie gleichzeitig der Ausdruck eines theilweise zu Tropfen umgewandelten Proto- beziehungsweise Paraplasmas, wobei übrigens die Tropfen gelegentlich derart anwachsen, dass man wohl von einer hydropischen Aufquellung des Protoplasmas reden kann. Dann aber sieht man wieder Zellen mit deutlich scharfer Grenze, deren Protoplasma nicht mehr die gewöhnliche Granulirung, sondern einen hellen, homogenen Glanz präsentirt, und nur von einzelnen zum Kern hinüberziehenden Fäden eingenommen wird. Letztere Zellen sind zum kleineren Theil von normaler Grösse, zum grösseren deutlich atrophirt.

Die Kerne selbst sind theilweise erhalten, theilweise stark deformirt, und zu einem nicht geringen Theile schliesslich fehlen sie ganz.

In den Scheiden der leicht erweiterten Blutgefässe lässt sich eine aus Rundzellen, freien Kernen und Kernrudimenten bunt durcheinander gemischte Zone erkennen, deren Ausläufer mitunter in das Gewirr der vorerwähnten Gallengänge einstrahlen. Diese von E. Wagner<sup>1)</sup>, Liebermeister<sup>2)</sup>, Waldeyer<sup>3)</sup>, Zenker<sup>4)</sup> und Anderen ausführlich beschriebenen, neuerdings von Ackermann<sup>5)</sup> in ihrem Verhalten zu einander sowohl wie zu den Leberzellenschläuchen — an Injectionspräparaten — genauer studirten Gebilde bedürfen keiner weiteren Beschreibung meinerseits, nur möchte ich an dieser Stelle bezüglich ihrer Beschaffenheit und ihres Inhalts einige Bemerkungen machen:

Während sonst im ganzen Parenchym sich die Leberzellen nach dieser oder jener Richtung hin verändert zeigen, lässt sich — abgesehen von ganz vereinzelt auftretenden Fettkörnchen-Anhäufungen und abgesehen von einer leichten Deformation an den Epithelien der Gallengänge keinerlei Störung wahr-

<sup>1)</sup> E. Wagner, Archiv der Heilkunde. Jahrg. III. S. 462.

<sup>2)</sup> Liebermeister, Beiträge z. path. Anatomie und Klinik der Leberkrankheiten.

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

<sup>4)</sup> Zenker, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 10. S. 185.

<sup>5)</sup> Ackermann, Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Halle 1880.

nehmen. Diese Deformation aber besteht in einer mehr oder weniger intensiven Abplattung und betrifft sowohl die mittleren wie die feinsten Gallenkanälchen und zwar letztere in bevorzugtem Grade. Die Kerne sind dabei meist wohl erhalten, ganz vereinzelt habe ich dieselben in karyomitotischer Theilung angetroffen. Die Lumina der Kanälchen sind fast sämtlich ectatisch und dann mit einem glänzenden, unregelmässig geformten Inhalt erfüllt, welcher besonders in mit Säurefuchsin und Eosin gefärbten Präparaten die Erkennung der Kanälchen als Gallenkanälchen insofern wesentlich erleichtert, als diese Pfröpfe<sup>1)</sup> den Farbstoff stark anziehen und es so ermöglichen, die Kanälchen selbst bis in ihre feinsten Ausläufer zu verfolgen. An frischen Präparaten habe ich dieselben nicht gesehen, jedoch wie ich glaube, wohl nur übersehen, denn Alkohol- wie Chromsäurepräparate lassen sie auf's Prägnanteste zum Vorschein kommen.

In letzteren frappiren sie durch einen hellen, bei Säure- oder Ammoniakbehandlung in Folge eintretender Aufquellung der Umgebung an Intensität deutlich zunehmenden Glanz, färben sich, wie wir bereits gesehen, besonders lebhaft mit saurem Fuchsin, ferner in gleicher Stärke mit Eosin, etwas weniger gut mit Hämatoxylin.

Ueber ihre Entstehung ist etwas Sicheres nicht zu ermitteln. Mitunter erscheinen die Massen vollkommen homogen, an anderen Stellen wiederum erkennt man innerhalb derselben eine deutliche Differenzirung in vereinzelte schollige Gebilde, welche die Trümmer von abgestorbenen Zellen oder Kernen zu repräsentiren scheinen, an noch anderen Stellen liegen sie zwischen und neben denselben.

Ich glaube, diese Pfröpfe sind die in hyaline Massen — als solche werden sie durch ihren Glanz, sowie durch ihre Farbreactionen genügend gekennzeichnet<sup>2)</sup> — umgewandelten Deposita eines Stauungskatarrhs, welcher zum Theil mit Epitheldesquamation verbunden ist.

<sup>1)</sup> Derartige Pfröpfe finden sich abgebildet in Orth's pathologischer Anatomie. Bd. I. 2. Liefrg. S. 974.

<sup>2)</sup> v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie und der Ernährung. S. 404.

Dieser Stauungskatarrh ist die natürliche Ursache des Icterus, was wir mit Munk und Leyden<sup>1)</sup> gegenüber der Ansicht von Schultzen und Ries<sup>2)</sup>, welche denselben aus einer Compression der feinsten Gallengänge seitens der sich vergrößernden Leberzellen hervorgehen lassen, festhalten wollen.

Was den Gefässapparat betrifft, so begegnen wir hier einer sehr eigenthümlichen Veränderung seiner Häute und des sie umschliessenden Bindegewebes, einer Veränderung, welche wir, da wir ihr bei den späteren Beschreibungen der Präparate immer wieder begegnen, schon jetzt besprechen wollen. Diese Veränderung besteht in einer mehr oder weniger starken Aufquellung der Bindegewebsfibrillen und ihrer Bündel. Schon bei schwacher Vergrößerung (Hartnack IV) springt in der Regel die balkenförmige, mit ausserordentlichem Glanze ausgestattete Verdickung und Verbreiterung der Fasern in's Auge, und man könnte leicht versucht sein, zunächst an eine ödematöse Auflockerung des Gewebes zu denken; allein einmal finden wir durchaus keinerlei Gründe, welche ein Auftreten von Oedem in der Wandung erklären könnten — es ist nirgends ein Stromhinderniss aufzudecken — und zweitens sind es, wie Zupfpräparate lehren, eben die Bindegewebsfibrillen selbst, weniger die Gewebsspalten, welche die glänzenden, glasig durchscheinenden Massen aufgenommen haben. Auf Zusatz von Essigsäure oder Ammoniak tritt die Veränderung noch deutlicher hervor, und schliesslich stempt die Reaction auf gewisse Farbstoffe, wie Eosin und Fuchsin, welche, wie wir bereits erfahren haben, hyaline Substanz besonders stark tingiren und auch in unseren Präparaten wenigstens streckenweise eine erhöhte Tinction dieser Theile erkennen lassen, die hier vorliegende Veränderung zu dem, was wir als hyaline Degeneration des Bindegewebes bezeichnen müssen. Die Kerne darin sind grösstentheils nur noch in Rudimenten vorhanden, welche sich mit Kernfarbstoffen mitunter ganz besonders intensiv tingiren.

Wenn wir also kurz die pathologischen Veränderungen, welche wir in dem Präparate nachweisen konnten, recapituliren, so handelt es sich um einen mit Fettmetamorphose einherge-

<sup>1)</sup> Leyden und Munk, a. a. O.

<sup>2)</sup> Schultzen und Riess, a. a. O.

henden nekrobiotischen Prozess in den Leberzellen, begleitet von Dilatation der Gefässe mit hyaliner Aufquellung derselben, entzündlicher Wucherung ihrer Scheiden, Neubildung und Dilatation von Gallengängen.

Die beiden überlebenden Hunde wurden nun in derselben vorsichtigen Weise, wie dies oben dargestellt worden, weiter gefüttert, es trat wieder vollkommenes Wohlbefinden ein, auch konnte eine sich steigende Gewichtszunahme constatirt werden. So oft eine Spur von Unwohlsein zu bemerken war, wurde für den Tag die Phosphorfütterung unterbrochen, eventuell auch eine Veränderung in der Ernährung vorgenommen. Trotz alledem aber hatte ich das Unglück, den einen der beiden, No. II, mehrere Wochen darauf gleichfalls an acuter Intoxication zu verlieren.

Noch am 8. Juli Abends schien derselbe durchaus wohl und munter zu sein; am Morgen dieses Tages hatte er, da ich keine krankhafte Veränderung an ihm bemerken konnte, eine Phosphordose in der Höhe von 8 ccm = 4 mg erhalten. Am nächsten Morgen, Freitag den 9. Juli, fand ich ihn todt vor. Der Tod musste bereits vor Mitternacht eingetreten sein, da die Leiche sich vollkommen kalt anfühlte, auch deutliche Starre vorhanden war. Die Section, welche sofort gemacht wurde, ergab kurz folgenden Befund:

Etwas abgemagerter Körper, Icterus conjunctivar. Beide Lungen stark retrahirt, im Uebrigen aber besonders im Oberlappen gut lufthaltig, im Unterlappen von zahlreichen erbsen- bis kirschkerngrossen oberflächlichen und in die Tiefe greifenden Hämorrhagien durchsetzt. Pleurasäcke frei, Bronchialschleimhaut von normaler Färbung, eher etwas blass.

Herz: enthält viel flüssiges Blut, seine Musculatur ist blass, Klappenapparat zart und intact. Einzelne Fettflecke auf dem Endocard.

Magen stark contrahirt, seine Schleimhaut blass und deutlich getrübt. Der Darm bietet, abgesehen von einer stärker injicirten Partie im Duodenum, im Grossen und Ganzen dieselben Verhältnisse wie der Magen; auch seine Schleimhaut ist blass, an einzelnen Stellen hämorrhagisch gefleckt. Milz nicht vergrössert. Nieren anämisch und stark getrübt.

An den Halsorganen zeigt sich eine blutige Infiltration des paroesophagealen Zellgewebes. Larynx und Trachea ohne Besonderheiten.

Leber: von normalem, der Grösse des Hundes entsprechendem Umfang. Färbung der Oberfläche leicht icterisch, Läppchenzeichnung mehr oder weniger verwischt, hin und wieder aber durch hellgraue schmale Zonen gut hervortretend.

Mikroskopisch sieht man besonders in frischen Zupfpräparaten die Leberzellen deutlich mit Fetttropfchen gefüllt, ihre

Kerne, soweit sie überhaupt noch vorhanden, theils von normaler Gestalt, theils plattgedrückt. Eine Reihe von Zellen lässt nur Spuren von Fett erkennen, welches in einem sehr hellen Protoplasma eingebettet ist; der Umfang der Zellen variirt ausserordentlich; neben stark vergrösserten, — es sind dies besonders diejenigen, in denen Fett lagert, — sieht man solche, die in ihrem Umfange eine erhebliche Reduction erfahren haben.

Das interacinöse Bindegewebe ist an verschiedenen Stellen durch streifige Züge junger kernreicher Binde substanz verbreitert. Die Kerne selbst lassen meist eine ovale, mitunter auch eine stäbchenförmige Gestalt erkennen, während runde Zellen in diesem jungen Gewebe nur ganz vereinzelt zu bemerken sind. Das Verhalten des Gefässapparates gleicht in gewisser Hinsicht dem schon in der Leber des ersten Hundes beobachteten, indem die Media sowohl wie die Adventitia eine colossale Quellung der Bindegewebsfasern aufweisen, welche balken- und strangförmig sich von einander abheben und eine Anzahl degenerirter Kerne einschliessen. An sehr vielen Stellen sind letztere körnig entartet, die Körner selbst — an Hämatoxylinpräparaten — dunkel violett gefärbt. Vorzugsweise sieht man diese Veränderung an den Bindegewebszellen, und zwar in der Nähe der grösseren Pfortaderäste; vereinzelt präsentiren aber auch die Leberzellen selbst diese Entartung der Kerne und weiterhin auch die Kerne der Capillaren, vielleicht auch die der Sternzellen. Es ist mit Bezug auf letztere eine sichere Aussage deshalb um so schwieriger, weil die Topographie der Theile durch die Degeneration der Leberzellen Schiffbruch gelitten und daher eine scharfe Erkennung der Capillarwände ungemein erschwert ist. Nur die Gestalt der Körnchenhaufen giebt mitunter Veranlassung, diese Veränderung auch an den Sternzellen anzunehmen. Die Capillaren sind theilweise erweitert und stärker mit rothen Blutkörperchen gefüllt, ein Verhalten, welches sich übrigens bei den grösseren und kleineren Portalvenen in noch höherem Maasse wiederholt. Eigentliche Blutungen treten dagegen nur sehr vereinzelt auf.

Auffallender Weise habe ich in den Präparaten dieser Leber die oben beschriebenen netzartigen Verzweigungen von Gallengängen vermisst, was um so merkwürdiger erscheint, als gerade in letzterer bereits eine Neubildung von Bindegewebe vorhanden

war, welche in der ersteren nicht wahrgenommen werden konnte. Es scheint mir dieser Umstand ein Licht auf das Vorkommen und die Genese der fraglichen Gebilde überhaupt zu werfen. Der alte Streit, ob diese Gallengänge neugebildete sind oder durch Transformation von Leberzellenschläuchen entstanden, oder aber, ob das Hervortreten derselben einfach durch den theilweisen Schwund von Leberzellen und einer hierdurch herbeigeführten grösseren Durchsichtigkeit bedingt wird, ist bekanntlich noch nicht geschlichtet, und ich möchte meinerseits nicht ohne Weiteres Denjenigen beipflichten, welche in diesen Gebilden einzig und allein neuentstandene Gallenkanälchen erblicken.

Meiner Ansicht nach ist der stricte Beweis, dass es sich hier nur um Neubildungen handelt, durchaus noch nicht erbracht. Ein Theil dieser Gebilde ist sicherlich neuentstanden, daran wird Niemand zweifeln, für einen anderen Theil derselben bin ich dagegen der festen Ueberzeugung, dass sie weiter nichts darstellen als den Rest der früheren, durch Zellschwund deutlicher zum Vorschein gekommenen Gallenkanälchen. Der Grund, weshalb ich auch der letzteren Annahme das Wort rede, ist der: In den der vorigen Leber entstammenden Präparaten sehen wir in einem theils nekrotisch, theils fettig degenerirten Lebergewebe eine Unmenge solcher Kanälchen, in deren Epithelien Kerntheilungsfiguren nur ganz vereinzelt nachzuweisen sind, während gleichzeitig von Seiten des Bindegewebsgerüsts nicht die Spur einer Wucherung existirt.

Was folgt daraus: Einmal, dass die Wucherung der Gallengänge nicht an die Neubildung von Bindegewebe gebunden ist, sondern selbständig vor sich gehen kann, zweitens aber, dass bei dem excessiv verbreiteten Auftreten dieser Kanälchen, falls es sich wirklich nur um eine Neubildung handeln würde, eine ganz enorme Wucherungsfähigkeit von Seiten der Gallengangsepithelien vorausgesetzt werden müsste, angesichts deren der fast vollkommene Mangel an Kerntheilungsfiguren besonders bei so jungen Thieren (zwischen dem 5. und 6. Monat) frappiren muss.

Es liegt somit nahe genug, wenigstens einen Theil dieser Gallenkanälchen nicht als neugebildete, sondern als die sichtbar gewordenen alten, eventuell auch als durch Transformation von Leberzellenschläuchen hervorgegangene aufzufassen.

Wenn die beiden bisher beschriebenen Fälle, da sie durch acute, beziehungsweise subacute Intoxication zu Grunde gingen, nicht den Anspruch erheben konnten, ein zuverlässiges Bild von den Anfangsstadien der chronischen interstitiellen Phosphorhepatitis zu geben, so hat mich wenigstens der dritte überlebende Hund für die ersten Verluste reichlich entschädigt.

Nachdem derselbe weiterhin — mit den zur Vermeidung acuter oder subacuter Intoxicationen nöthigen Pausen — der Phosphorfütterung noch mehrere Wochen hindurch unterworfen worden war, wurde er, da er allmählich abzumagern anfang, und somit die Möglichkeit einer Fortsetzung des Experiments in Frage gestellt wurde, am 5. August mittelst Durchschneidung der grossen Halsgefässe getödtet, und die Leber nach kurzer Besichtigung ihrer Oberfläche und Prüfung ihrer Consistenz, sowie nach sofortiger Abbindung eines kleinen Abschnitts derselben von der Vena portae aus injicirt. Um dem physiologischen Blutdruck in der Leber möglichst nahe zu kommen, wurde unter sehr niedrigem Druck eine Injection mit Thiersch'scher gelber Leimmasse ausgeführt; die Injection ging mit Leichtigkeit von Statten, über das Resultat derselben werde ich weiter unten berichten.

Die abgebundene Partie wurde theils zur frischen Untersuchung verwendet, theils zu weiterer Härtung in absoluten Alkohol, Müller'scher Flüssigkeit, in Flemming'sche, Fol'sche Lösung und in Sublimat gelegt, und um möglichst schnelle Fixirung zu erzielen, ein zwei- bis dreimaliger Wechsel dieser Flüssigkeiten vorgenommen, alsdann gründlich bis zum Verschwinden jeglicher Spur von Säurereaction ausgewaschen, vorsichtig in Alkohol nachgehärtet und schliesslich in 90procentigen Alkohol conservirt. Das Sublimat wandte ich in concentrirter wässriger Lösung an und liess dasselbe bei Brütofentemperatur 2 Stunden lang einwirken, nach Ablauf welcher Zeit eine vollkommene Fixirung erzielt und nun nach gehöriger Durchspülung die definitive Conservirung in 90procentigen Alkohol vorgenommen wurde.

Bevor ich näher auf das Detail der Untersuchung eingehe, will ich in wenigen Worten das Wichtigste aus dem Sectionsbefunde mittheilen.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle quellen die stark aufgeblähten Därme hervor, deren Oberfläche glatt und spiegelnd ist. Nachdem dieselben zur Seite gelegt sind, wird die Leber sichtbar. Dieselbe ist mässig blutreich, leicht vergrössert und fühlt sich etwas fester als normal an. Die Oberfläche hat ein graubraunes Aussehen und lässt in deutlichster Weise weiss- bis roth-graue Linien erkennen, welche im Grossen und Ganzen der Peripherie der einzelnen Acini zu entsprechen scheinen. Auf der Schnittfläche des etwa 5 ccm grossen abgebundenen Stückes wiederholt sich diese Zeichnung in noch deutlicherer Weise.

Nach Vornahme der Injection der Leber und Herausnahme derselben wird die Section fortgesetzt. Der Magen ist der Grösse des Thieres ent-



sprechend klein, die Schleimhaut desselben mässig verdickt, von geringer Menge zähschleimigen Secretes überzogen, mikroskopisch zeigten sich die Drüenschläuche verlängert, das interglanduläre Bindegewebe deutlich verbreitert. Die Darmschleimhaut lässt abgesehen von vereinzelt auftretenden schiefrigen Färbungen keine wesentlichen Anomalien erkennen.

Nieren von gewöhnlicher Grösse, Farbe hellbräunlich roth, Kapsel sehr fettarm, leicht abziehbar. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde blass, sonst durchaus normal. Schleimhaut des Nierenbeckens lässt einige stärker injicirte Gefässe erkennen, bietet im Uebrigen aber keine Veränderungen dar. Ureteren beiderseits durchgängig und von gewöhnlicher Weite.

Blasenschleimhaut normal. An den Respirationsorganen lässt sich keinerlei Veränderung nachweisen. Auch von Seiten des Herzens und der grossen Gefässe ist abgesehen von einer Blässe und theilweisen Verfettung der Intima nichts Besonderes zu constatiren. An den Röhrenknochen, deren grössere Härte schon beim Durchsägen auffiel, liessen sich in der schönsten Weise diejenigen Veränderungen constatiren, wie sie Wegner ausführlich beschrieben hat.

Die mikroskopische Untersuchung am frischen Object constatirte vor Allem einen äusserst geringen Gehalt der Leberzellen an Fetttröpfchen. Das Protoplasma liess zum grossen Theil seine normale Granulirung vermissen, zeigte sich in seinen Contouren zum Theil verwaschen, auch traten die Kerne auf Essigsäurezusatz nur in verhältnissmässig geringer Menge deutlich hervor. Das Bindegewebe zeigte sich besonders in der Umgebung der Portalgefässe und der grösseren Gallengänge vermehrt.

Behufs genauerer Durchforschung der hier vorliegenden Veränderungen eigneten sich besonders feine Schnitte von den in verschiedenen Flüssigkeiten gehärteten Präparaten, die zunächst ungefärbt und alsdann mit den verschiedensten Kern- und Protoplasmafarbstoffen gefärbt untersucht wurden.

Betrachtet man einen bei schwacher Vergrösserung angefertigten Schnitt (Fig. 1)<sup>1)</sup>, so sieht man darin dunkelviolettfärbte Züge von verschiedener Breite und Länge, — zum Theil sehr schmal und eben nur angedeutet, zum Theil aber besonders an den Stellen, deren Centrum von grösseren Gefässen

<sup>1)</sup> Die auf den Tafeln gegebenen Abbildungen entsprechen sämmtlich — bis auf zwei — mit Böhmer'schem Hämatoxilin gefärbten Präparaten, was ich, um künftiger Wiederholungen im Text überhoben zu sein, gleich an dieser Stelle ausdrücklich bemerken möchte.

eingenommen wird, — nach allen Richtungen sich verbreiten. Diese Stellen bilden so zu sagen Knotenpunkte, von welchen aus Aeste in verschiedener Stärke und nach verschiedenen Richtungen ausstrahlen, um sich mit anderen, aus ähnlichen Knotenpunkten hervorgehenden, zu vereinigen. Die topographische Verbreitung dieser Stränge ist nicht ohne Weiteres ersichtlich. Meist halten sie sich offenbar an die Peripherie der Acini, worüber die in ihnen eingeschlossenen grösseren Gefässe genügend belehren, ausnahmsweise jedoch scheinen sie auch mitten in das Innere des Acinus einzudringen, um sich in die Nähe einer Centralvene zu begeben. Die Grenze zwischen Lebergewebe und den in Rede stehenden Zügen ist bei schwacher Vergrösserung eine recht scharfe, während sie bei stärkerer weniger prompt hervortritt. Innerhalb dieser Züge nun sieht man ausser Gefässen und Gallengängen kleinste unregelmässig geformte, meist rundlich-ovale Heerde (a) von bräunlichem Aussehen, und umgeben in der Regel von einem dunkelvioletten gekörnten Hofe. In gleicher Weise begegnet man denselben auch im Parenchym, wo ihr Auftreten irgend eine bestimmte Topographie nicht erkennen lässt, wo sie vielmehr bald da, bald dort in buntem Durcheinander auftauchen und sich auch hier gewöhnlich mit einem Hofe umgeben. Ausser diesen bräunlich gefärbten Heerden bemerkt man rechts oben zwei ähnlich gestaltete andere, welche gleichfalls von einem violetten Hofe umgrenzt sind, selbst aber keinen bräunlichen, sondern vielmehr einen bläulichgrauen Farbenton zeigen. Bezüglich der Häufigkeit ihres Vorkommens stehen sie hinter jenen ersterwähnten erheblich zurück, ihre Gestalt ist je nach der Schnittrichtung eine mehr rundliche oder länglich-ovale. — Im Uebrigen lässt das Parenchym bei der vorliegenden Vergrösserung (Hartnack Object. II Ocul. III) keinerlei gröbere Abweichung erkennen.

Ein zweites, bei stärkerer Vergrösserung (Hartnack Object. IV Ocul. III) gezeichnetes Bild (Fig. 2) giebt weitere Aufklärung: In jenen, das vorige Präparat durchschneidenden dunkelvioletten gefärbten Strängen erkennen wir jetzt Haufen von Zellen und Kernen, welche meist von rundlich-ovaler oder von mehr gestreckter bis stäbchen- und spindelförmiger Gestalt sind. Die Färbbarkeit derselben lässt deutliche Differenzen

erkennen. Während die der rundlichen Form sich nähernden ovalen Kerne eine mehr hellviolette Tinction (Hämatoxylin) annehmen, färben sich die stäbchen- und spindel-förmigen bei Weitem intensiver; rein runde, stark granulirte oder gelpappte Kerne, wie man sie als den weissen Blutkörperchen zugehörig betrachtet, habe ich in den fraglichen Partien nur selten angetroffen. Inmitten dieser so verschieden gestalteten und tingirten Kerne präsentiren sich stellenweise besonders intensiv gefärbte, ganz kleine ovale oder unregelmässig contourierte zackige Elemente, welche zwischen jene erstgeschilderten eingestreut sind, sich vorzugsweise jedoch in der Nähe der Gefässe aufhalten.

In diesem anscheinend unauflösbaren Gewirr von Zellen und Kernen tritt bei genauerem Zusehen eine gewisse Anordnung deutlich zu Tage. Gewöhnlich sieht man die Elemente gleichen Charakters zu Doppelreihen sich rangiren, welche gestreckt oder geschlängelt verlaufen und häufig eine Durchflechtung mit Reihen anders gestalteter, unter sich wiederum gleichartiger Elemente scharf hervortreten lassen. Dann beobachtet man wieder vereinzelt verlaufende, an beiden Enden langausgezogene, mit feinen Protoplasmafortsätzen versehene Kerne, welche in verschiedenen Richtungen, meistens parallel zur Axe der Gefässe dahinziehen. Es hält nicht schwer, bei etwas eingehender, analysirender Durchmusterung dieser Dinge eine Zusammengehörigkeit derselben zu einzelnen Kanalsystemen herauszuerkennen, deren Neubildung jene in Zeilen angeordneten Elemente theils schon vollendet haben, theils zu vollenden im Begriff stehen. Ihrer histologischen Structur nach präsentiren sich diese Kanälchen als feine und feinste Blut-, (a) Gallengefässe (b), und vermuthlich auch Lymphgefässe. Erstere betreffend habe ich vorzugsweise Capillaren und, wenn auch in verminderter Menge, capillare Arterien und Venen angetroffen, irgendwie grössere aber, mit einigermaassen deutlicher Media ausgestattete Gefässe nicht bemerkt.

Eine gewisse Abwechselung in Bezug auf ihre Grössenverhältnisse bieten dagegen die neugebildeten Gallenkanälchen, als deren Bausteine Elemente von rundlich kubischer, wie von mehr platter Form figuriren.

Die vereinzelt vorkommenden rundlichen Zellen stellen offenbar abgeschnürte Leberzellen, zum kleineren Theil weisse Blutkörperchen dar, deren Kerne übrigens meist zu unförmlichen Klümpchen zusammengeschrumpft oder auch in Fragmente von verschiedener Grösse und Form zersplittert sind. Die kleinen rundlich-ovalen, meistentheils mit glatten Contouren versehenen, ziemlich intensiv gefärbten und durch die Menge der neu entstandenen Kanälchen bunt versprengten Körperchen sind wohl zweifellos Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen, sogenannte Hämatoblasten Hayem's oder Blutplättchen Bizzozero's.

Die im Centrum dieser Haufen neugebildeter Zellen und Kerne liegenden grösseren Portalgefässe und Gallengänge<sup>1)</sup> lassen, die einen stärker wie die anderen, die meisten jedenfalls schon bei der genannten Vergrösserung, eine Verdickung der Gefässwand, besonders des sie umhüllenden adventitiellen Bindegewebes mit Erweiterung der in ihnen vorhandenen Lymphspalten erkennen. Das Lumen der Gefässe, besonders der Venen, zeigt mitunter eine reiche Ansammlung rother Körperchen, welche letztere theilweise unebene Contouren und knopfförmige Hervorragungen bilden. Aehnliche knopfförmige Erhebungen weist auch die Intima auf, welche, wie man schon bei schwächerer Vergrösserung constatiren kann (Hartnack 4), mehr oder weniger veränderten Endothelien entsprechen.

Auch an den Leberzellen sieht man jetzt bereits Veränderungen, die sich bei der bezeichneten Vergrösserung vor Allem durch ein heller gewordenes, mit Hämatoxylin schwächer als normal sich färbendes Protoplasma, sowie durch Mangel an normalen Kernen charakterisiren. Diese Veränderungen, über deren Detail natürlich nur stärkere Vergrösserungen informiren können, betreffen, soweit es sich um das Verhalten der Kerne handelt, sowohl einzelne Leberzellen allein wie Gruppen von solchen; in letzterem Falle beobachtet man ein zweifaches Verhalten: entweder sieht man inmitten anscheinend normalen Leberparenchyms plötzlich und unvermittelt eine Anzahl kernloser Zellen auftreten, oder — und dies ist das häufigere — man findet neben letzteren gleichzeitig Zellen mit normalen und verschieden-

<sup>1)</sup> In beigefügter Abbildung leider wegen Fehlens grösserer Blut- und Gallengefässe nicht zu ersehen.

gradig degenerirten Kernen, so dass man meist in der Lage ist, in evidentester Weise alle möglichen Uebergänge zwischen normalen und total degenerirten Kernen zu studiren.

Analoge Verhältnisse constatirt man bezüglich der Granulationen des Protoplasmaleibs, und man kann auch hier in gleichem Maasse die mannichfachsten Uebergänge zwischen normal granulirtem und seiner Granulationen verlustig gegangenen, mehr oder weniger homogen gewordenem Protoplasma verfolgen.

Eine bestimmte Localisation innerhalb des Acinus lassen diese degenerirten Zellen nicht erkennen, sie liegen sowohl in der Peripherie wie im Centrum und in der Mitte zwischen Centrum und Peripherie, also bunt durcheinander gewürfelt, im Ganzen mehr in den mittleren und centralen Partien, während in der Peripherie, also gerade dem Orte, wo die Neubildungsprozesse besonders lebhaft von Statten gehen, diese Zellveränderungen sich seltener vorfinden.

Was das Verhalten der intraacinösen Capillaren anlangt, so sind dieselben etwas weiter als in der Norm und enthalten mitunter kleine helle Kügelchen. Die sie von den Leberzellenschläuchen abgrenzenden Sternzellen scheinen in verringerter Menge vorhanden zu sein; manchmal sieht man nur Spuren von ihnen, manchmal aber an ihrer Stelle etwas grössere oval gewordene Kerne, ähnlich Kernen von Fibroblasten, so dass man fast an eine Umwandlung ersterer in letztere, oder aber an eine Proliferationsfähigkeit derselben gleich den Zellen der Gefässwände denken könnte.

Die braunen Heerde (c) lassen auch bei dieser Vergrösserung noch keine Einzelheiten erkennen, man beobachtet in denselben nur eine schwache Körnung, während die Umgebung der Heerde sich bald aus den gelappten Kernen weisser Körperchen, bald aus Blutplättchen, beziehungsweise Mikrocyten und verschieden grossen Körnern und Körnchen zusammensetzt.

Ein speciell die histologischen Details der Parenchymzellen klar veranschaulichendes Bild liefert erst eine starke Vergrösserung, wie sie in Figur 3, welche bei Hartnack Objectiv IX gezeichnet wurde, gegeben ist.

Die Zeichnung ist die treue Wiedergabe des mittleren

Theiles eines durch die Bindegewebswucherung abgeschnürten Leberinselchens und führt vor Allem die Veränderungen der Leberzellen in ihren mannichfachen Abstufungen vor Augen. Wir beobachten neben ganz normalen Leberzellen erstens solche, welche bezüglich ihrer Grösse, zweitens solche, welche bezüglich ihrer Constitution Abweichungen zeigen; in ersterer Hinsicht begegnen wir Vergrösserungen und Verkleinerungen der Zellen, in letzterer Anomalien ihres Protoplasma- und Kernbestandes.

Betrachten wir zunächst die Veränderungen des Protoplasma's, so vermissen wir eigentlich in den meisten der Zellen die normale Granulirung desselben. Manche sind nur fleckweise granulirt, manche zeigen nur noch an den Randzonen dunklere Färbung, während die mehr central gelegenen, besonders aber die um die Kerne gelagerten Partien ein mehr oder weniger homogenes Aussehen erhalten haben, so dass es an einzelnen Stellen geradezu den Eindruck macht, als sei eine fremde Substanz zwischen Protoplasma und Kern eingedrungen, welche beide Bestandtheile von einander zu trennen suche. Bisweilen sieht man Zellen (a), deren körniges Protoplasma nur auf Reste beschränkt ist, und deren Hauptbestandtheil aus Vacuolen besteht; die Vacuolen bekommen dann gelegentlich eine solche Grösse, dass sie fast die ganze Zelle einnehmen und nur noch Spuren normalen Protoplasma's zurücklassen. In einem derartig veränderten, homogen gewordenen Protoplasma kann nun aber noch ein vollkommen normaler Kern stecken, d. h. ein Kern, der sich durch seine Grösse sowohl wie durch seine Affinität zu Kernfarbstoffen als durchaus normal erweist, wie es auch umgekehrt vorkommt, dass ein kranker Kern noch in einer vollkommen gesunden Protoplasimahülle geborgen sein kann.

Das Verhalten der Kerne lässt in zweifacher Richtung Abweichungen erkennen. Einmal beobachten wir solche (b), deren Grösse durchaus Nichts zu wünschen übrig lässt, sogar mitunter diejenige der normalen noch übertrifft; sie sehen blass aus, ihr Färbevermögen hat eingebüsst, mitunter färbt sich nur noch die Membran des Kernes eventuell noch die in den Knotenpunkten des Gerüstwerkes eingeschlossenen Kernkörperchen, während das Gerüst im Grossen und Ganzen seine Färbungsfähigkeit verloren hat.

Andererseits aber gewahren wir Kerne (c), deren Tinctionsvermögen entschieden zugenommen hat, deren Peripherie indess nicht mehr das normale runde und glatte Aussehen darbietet, wie es normalen Leberkernen zukommt. Sie zeigen Einkerbungen und Einbuchtungen an der Oberfläche und erhalten dadurch ein stark verändertes Aussehen. Sind die Veränderungen mindergradig, so entstehen aus den normaler Weise runden Kernen polygonale Körperchen mit abgerundeten Ecken, sind sie hochgradig und über den ganzen Umfang der Kernoberfläche ausgebreitet, so resultiren daraus die eigenthümlichsten Missgestalten, theils rundliche, theils spitzige Figuren, deren Verständniss nur durch das Studium der zahlreichen Uebergangsformen ermöglicht wird.

Eine Erklärung dieser scheinbar so auffallenden Unterschiede in den Degenerationsformen der Kerne dürfte sich durch folgende Ueberlegung ergeben: Wir wissen, dass der Kern aus zwei Substanzen, aus dem Kerngerüst mit Membran und aus dem Kernsaft zusammengesetzt ist. Der sich tingirende Antheil des Kerns ist allein das Gerüst mit den in ihm eingeschlossenen Nucleolis, während der Kernsaft keinerlei Verwandtschaft zu Kernfarbstoffen besitzt. Machen wir nun die gewiss nicht unberechtigte Annahme, dass diese beiden Bestandtheile des Kernes einzeln erkranken können, so ist die scheinbare Differenz in den Degenerationsformen aufgeklärt. Degenerirt nemlich das Gerüst, so wird die Tinctionsfähigkeit des Kerns einbüssen, der Umfang desselben dagegen keine nennenswerthe Verkümmerng erfahren, degenerirt der Kernsaft, und gelangt derselbe in dieser oder jener Form nach aussen, so können sich Gerüst und Membran auf einen kleinen Raum zusammenziehen; die Oberfläche wird dadurch uneben und höckerig, die Färbbarkeit wird indess an Intensität gewinnen. Natürlich können aber auch beide Vorgänge Platz greifen; bei einigermaassen acuteren Angriffen auf den Kern wird sicher nicht die eine oder andere Substanz des Kerns einzeln erkranken, sondern der Kern wird in toto ergriffen werden und die Folge ist, dass derselbe einfach untergeht und entweder spurlos aus dem Protoplasma verschwindet oder vielleicht in eine grosse, gewöhnlich ganz ungefärbte Blase verwandelt wird, wie wir sie in Form der hydropischen Kerndegeneration antreffen (d).

An einzelnen Stellen, besonders da, wo Protoplasma und Kerne in gleicher Weise nekrotisirt sind, lässt sich ein Zusammensintern der Schollen wahrnehmen, welche sich dann in der Regel mit Gallenfarbstoff imbibiren und gewöhnlich noch Reste von Kernen verschiedenster Herkunft einschliessen. Es sind dies jene schon mehrfach erwähnten bräunlichen Heerde, deren kleinste Vertreter scheinbar ohne irgend welche Reaction auf das umgebende Lebergewebe verharren, während uns bei umfangreicheren Heerden die Reaction von Seiten des letzteren in einer Einwanderung von Lymphkörperchen vor Augen tritt, welche ihr eifriges Bemühen, das nekrotische Material fortzuschaffen, allerdings oft genug mit ihrem eigenen Untergange bezahlen müssen und nun selbst als Zellleichen in der Umgebung der Heerde liegen bleiben. Sehr gewöhnlich findet man übrigens in diesen Nekroseheerden einzelne Fetttropfen von verschiedener Grösse. Einen typischen Heerd stellt Fig. 4 dar: Eingeschlossen von mehr oder weniger normalem Leberparenchym hebt sich scharf gegen ihre Umgebung eine Partie ab, die sich aus meist undeutlich gegen einander abgegrenzten Schollen zusammensetzt, welche ihre Abstammung von Leberzellen nur noch theilweise zu erkennen geben. Der Grundton dieser Schollen ist ein bräunlicher, herrührend wohl meist von Gallenfarbstoff, welcher sich in Kügelchen und Körnchen verschiedenster Grösse abgelagert, zum Theil in mehr diffuser Weise den todtten Zelleib imbibirt hat. In diese Zellschlacken sehen wir Kerne und Kernrudimente verschiedenen Ursprungs eingebettet. Bei a präsentirt sich uns ein abgestorbener, hydropischer Leberzellenkern, dessen Membran allein noch den Farbstoff angenommen hat; Aehnliches sehen wir bei b, Gerüst wie Kernsaft sind hier zu Grunde gegangen, während die gefärbte Kernmembran sich eingezogen hat; auch die beiden etwas links von der Mitte gelegenen eingefalteten Kerne (c) sind offenbar die Ueberreste von Leberzellenkernen. Von diesen in Bezug auf Gestalt und Intensität der Färbung abweichend sehen wir die Kerne der Wanderkörperchen, die einen mehr am Rande des Heerdes, die anderen mehr oder weniger in das Centrum des nekrotischen Materials vorgedrungen, um ihre Arbeit, die Fortschaffung des letzteren, zu beginnen. Die Grösse dieser Kerne steht hinter der der Leberkerne etwas zurück, ihr Protoplasma-



mantel ist in dem Präparate nur ganz vereinzelt zu erkennen. Unterhalb dieses grösseren Heerdes sehen wir einen aus zwei übereinandergeschobenen Kugeln zusammengesetzten kleineren mit gleicher bräunlicher Färbung in der Mitte einer erweiterten Capillare liegen. Wir haben es hier wohl zweifellos mit zwei, entweder einer einzigen gemeinschaftlich, oder je einer Leberzelle entstammenden, Kernen zu thun, deren umhüllende Protoplasmadecke durch Nekrose verloren gegangen ist, und welche nun, nachdem sie selbst abgestorben, sich aufgebläht und mit Gallenfarbstoff imbibirt haben; in den einen derselben ist ein Leukocyt eingedrungen.

Rücksichtlich der Natur des in allen diesen Heerden aufgespeicherten Farbstoffs, welchen ich stets in Form grösserer oder kleinerer Kügelchen, nie aber in Form von Krystallen angetroffen habe, möchte ich bemerken, dass es sich hier wohl meist um Gallenfarbstoff handelt, einmal schon aus dem Grunde, weil wir unter ganz ähnlichen Verhältnissen, z. B. bei Atrophien der Leber, — primären oder secundären, — den Befund von in Körnchen niedergeschlagenen Gallenfarbstoffs oft genug erheben können und zweitens, weil es mir nie gelungen ist, hier mit Sicherheit Blutkrystalle nachzuweisen.

Dass aber ein Theil dieser Farbstoffpartikelchen gleichwohl hämatogenen Ursprungs ist, dafür spricht die öfter positiv ausfallende Schwefelammonium- Reaction, und es ist nicht allzu schwierig, die Quelle des hier abgelagerten Blutfarbstoffs nachzuweisen. Blutungen in die nekrotischen Massen selbst sind es freilich nicht, welche zur Ablagerung desselben geführt haben; denn in keinem dieser Heerde ist man im Stande, blutkörperchenhaltige Zellen nachzuweisen. Wohl könnte dagegen ein Transport von gelöstem Blutfarbstoff auf dem Wege der Blutbahn stattgefunden, dieser die nekrotischen Massen infiltrirt und sich alsdann in Form amorpher Körnchen und Kügelchen niedergeschlagen haben.

Letzterer Gedanke fusst auf der natürlichen Voraussetzung, dass sich irgendwo, innerhalb oder ausserhalb der Leber Depots befinden, von welchen aus gelöster Blutfarbstoff in die Circulation gelangen kann. Solche Depots aber existiren in der That, und zwar werden dieselben in erster Linie repräsentirt durch jene

bräunlichen Heerde selbst, welche nemlich nicht allein Häufchen abgestorbenen Materials darstellen, sondern sich, — besonders die im perivascularären Bindegewebe stationirten — bei stärkerer Vergrösserung zum Theil in subcapsulär gelegene Blutheerde auflösen.

Solche Blutheerde, bei der acuten Phosphorvergiftung ja etwas Alltägliches, kommen, wie wir sehen, auch bei der chronischen Vergiftung vor und können daher die Quelle des, auch in noch so entfernten Provinzen auftretenden Blutfarbstoffs bilden. Eine zweite Quelle aber existirt meiner Ansicht nach in einer Veränderung der innerhalb der Gefässbahn kreisenden Blutkörperchen selber, worüber später. Wir sehen also, an Erklärungsmomenten bezüglich des Auftretens von Blutfarbstoff fehlt's nicht, nur ist es allerdings auffallend genug, dass wir eine bestimmte Krystallform des Blutfarbstoffs nirgends angetroffen haben.

Die Capillaren sind in der grossen Mehrzahl erweitert, mitunter von stagnirenden Blutkörperchen angefüllt. Ihre Wandung, welche besonders an ausgepinselten Präparaten, — wie sie Fig. 2 in mittlerer, Fig. 5 in stärkerer Vergrösserung darstellt — deutlich erkennbar ist, lässt die Contouren scharf und mitunter etwas dicker hervortreten als wohl der Norm entspricht. An einzelnen Stellen zeigen sie einen erhöhten Glanz und bergen in ihrem Lumen Elemente von theils rundlicher, theils unregelmässig dreieckiger Form (a), von denen ich einzelne als ausgelaugte Blutkörperchen ansehe, andere dagegen, ihres stärkeren Glanzes wegen — mit Rücksicht auf später von mir in dem Lumen der grösseren Portalgefässe erhobene Befunde von zweifelloser hyaliner Degeneration der Endothelien und Blutkörperchen — als hyalin degenerirte, entweder dem Capillarbezirk selbst angehörige oder dorthin geschwemmte Endothelien und Blutkörperchen, beziehungsweise Fragmente von solchen erklären möchte. In dem Lumen der grösseren Venen nemlich findet man verschiedentlich, wie Fig. 7 zeigt, hellglänzende rundliche, manchmal etwas in die Länge gezogene Körperchen von grösster Kleinheit bis zu recht ansehnlicher Grösse vor. Fast alle sind scharf contourirt, die kleinsten mehr homogen und im ganzen Umfang ihrer Oberfläche gleichmässig abgerundet, die grösseren und grössten hingegen zeigen einen gefranzten, leicht

bucklig vorgetriebenen Saum. Die Färbung derselben, welche hier mit Eosin vorgenommen wurde, grenzt mit grosser Präcision eine etwa hellrosa gefärbte centrale von einer mehr dunkel zinnoberrothen peripherischen Zone ab. Vorübergehend sieht man Figuren — wie beispielsweise bei a — welche darauf hindeuten, dass die fraglichen Körperchen sich nach einer Richtung hin ausziehen, um alsdann die äusserste Spitze nebst Mantelzone, oder auch letztere allein abzustreifen (b).

Während diese Gebilde in der Mehrzahl isolirt angetroffen werden, können sie sich gelegentlich auch zu Häufchen conglomeriren und nehmen unter Umständen dann die merkwürdigsten — trauben-, pyramiden-, korallenförmige — Gestalten an.

Aehnliche Körperchen finden sich auch innerhalb der Wandungen der Gefässe und der Gallengänge und weiterhin in dem perivascularären Bindegewebe. Die Wandungen sind ungemäss verdickt und lassen eine starke glasige Verquellung ihrer Bindegewebsbündel erkennen, zwischen denen die Kerne zum Theil untergegangen, zum Theil stark deformirt und als Kernreste liegen geblieben sind. Die Bündel machen — wie bei den früheren Präparaten — so auch hier den Eindruck, als ob sie mit irgend einer glänzenden Substanz durchtränkt wären; ihr Lichtbrechungsvermögen sticht gegen das normaler Gefässe nicht unerheblich ab. Auch die Innenwand der Gefässe, Intima und Endothelialüberzug sind in gleicher Weise mit dieser stark lichtbrechenden Flüssigkeit durchtränkt, wodurch von Seiten der Endothelien die oben geschilderten Veränderungen hervorgerufen werden. Fig. 7 zeigt bei c in vortrefflicher Weise die mannichfachen Uebergangsstufen zwischen beginnender und vorgeschrittener Degeneration. Wir sehen das Endothel Knospen treiben, welche immer mehr auswachsen und allmählich eine Differenzirung zwischen hellerer centraler und dunklerer Aussenzone herbeiführen. In hochgradigeren Fällen geht die Intima in toto, ja auch noch die tiefer gelegenen Partien der Gefässwand in diese Bildungen auf, so dass der Charakter derselben vollkommen verloren gehen kann, und scheinbar mitten im Gewebe jene korallen- und traubenförmige Bildungen entstehen, deren Abstammung aus den Endothelien der Intima und aus dieser selbst — vielleicht bei gleichzeitiger Bethheiligung weisser und rother Blutkörperchen — nicht

ohne Weiteres ersichtlich, sondern nur aus Vergleichsbildern und in Berücksichtigung der Topographie der Verhältnisse erschlossen werden kann.

Wie soll man sich diese interessanten Bildungen deuten?

Dass hier wesentlich Quellungserscheinungen im Vordergrunde stehen, ist wohl ausser Zweifel. Aber welcher Art sind dieselben? von Recklinghausen, welcher in seinem „Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung“ eine sehr ausführliche Beschreibung hyaliner Zustände liefert<sup>1)</sup>, hat, wie wir bereits früher erwähnt, zur Erkennung derselben eine Anzahl ganz bestimmter Reactionen physikalischer und chemischer Natur angegeben, unter welchen er vor Allem den charakteristischen Glanz dieser Massen, ferner deren besonders intensive Färbung mit Eosin und saurem Fuchsin, sowie das stärkere Hervortreten des Glanzes bei Behandlung mit Ammoniak und Säuren hervorhebt. Dieses hier in seinen Hauptlinien gezeichnete Bild spiegelt sich in den oben geschilderten Zuständen der Zellen und Gewebe so unverkennbar wieder, dass wir mit Rücksicht auf den Ausfall der für Amyloid charakteristischen Jodreaction keinen Anstand nehmen, den vorliegenden Veränderungen den Stempel der hyalinen Degeneration aufzudrücken.

Ganz ähnlichen Bildern begegnen wir indess auch unter annähernd normalen Verhältnissen, und es entsteht somit die Frage: haben wir es in unseren Präparaten mit pathologischen oder mit rein physiologischen Zuständen, ja eventuell mit Kunstproducten zu thun, eine Frage, welche gerade mit Rücksicht auf eine ganz vor Kurzem erschienene, sehr ausführliche Arbeit A. Mosso's<sup>1)</sup> eingehend erörtert zu werden verdient.

Seit Henle und Kölliker ist es bekannt, dass unter Umständen in den Harnkanälchen von Thieren und Menschen Eiweisskugeln oder Plasmaklumpen aus lebenden Zellen zu Tage treten, und auch Rovida hat erwiesen, dass bei Behandlung von Wanderzellen, besonders aber von Epithelien oder Augenlinsen mit Salzlösungen oder bei Anwendung eines ge-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 109. S. 205.

wissen Druckes auf dieselben, Haufen von Kugeln ganz hyaliner Substanz hervorquellen.

Recklinghausen<sup>1)</sup> erwähnt nun weiter, dass sich auch auf postmortalen Blutgerinnseln der Venen, am leichtesten an denen der Leber, Hyalin in Kugeln von wechselnder Grösse, namentlich in Gestalt von Platten mit curvenartig geschwungenen Rändern, Zapfen u. s. w. häufig vorfinde, und zwar besonders in Fällen von acuten fieberhaften Krankheiten (Pneumonie, Meningitis), bei eigentlichen Infectiouskrankheiten (Puerperalfieber, Pyämie und dyskrasischen Blutveränderungen), bei welchen auch sonstige Veränderungen in den protoplasmareichen Zellen der drüsigen Gewebe, in den Gefässendothelien und den farblosen Blutkörperchen beobachtet würden.

Mosso endlich erblickt — leider fehlen zur Zeit noch die angekündigten Zeichnungen — in dem Auftreten dieser Körperchen Kunstproducte, hervorgerufen durch die Einwirkung verschiedener Reagentien (Osmiumsäure, Pacini'sche Flüssigkeit u. s. w.).

Was die Angaben dieses Autors anlangt, so muss ich denselben nach meinen Erfahrungen widersprechen, ja Mosso's eigene Erfahrungen stehen offenbar mit einander in Widerspruch.

So erklärt er z. B. bei Besprechung der Einwirkung einzelner Härtungs- beziehungsweise Fixirungsflüssigkeiten auf S. 208 die Pacini'sche Lösung, die Hayem'sche Flüssigkeit, die Osmiumsäure und andere für Reagentien, welche den rothen Blutkörperchen gefährlich seien, weil sie eine ansehnliche Zahl derselben zerstörten, während er andererseits auf S. 213 wörtlich fortfährt: „Zur Vermeidung von Veränderungen der Blutkörperchen liess ich einen Tropfen aus der Arterie oder der Vene direct in Osmiumsäure oder in Pacini'sche Flüssigkeit, oder in die Lösung Hayem's fallen.“ Auch auf S. 219 vindicirt er der Osmiumsäure offenbar einen mehr conservirenden als destruierenden Einfluss, denn er bemerkt an dieser Stelle, dass die gezackten und unregelmässig gewordenen Blutkörperchen wieder dem Aussehen nach zur Norm gebracht werden könnten, wenn man sie mit Osmiumsäure behandle.

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 409 u. 410.

Derartige Gegensätze finden sich merkwürdigerweise auch in anderen Capiteln seiner Arbeit, beispielsweise in dem Capitel über Blutgerinnung und über Umwandlung rother Blutkörperchen in weisse; so viel scheint mir indess aus seinen Angaben über die Osmiumsäure hervorzugehen, dass, wenn letztere überhaupt schädliche Einwirkungen auf die rothen Blutkörperchen zu äussern vermag, dies sicherlich recht minimale sind, wie sie jeder anderen Fixirflüssigkeit gewiss in noch erhöhtem Grade zukommen, nicht aber solche, welche hier zur Discussion stehen.

Auch in Bezug auf die Einwirkung des Eosins, welches nach Mosso (S. 229 u. S. 230) selbst bei dem in Pacini'scher Flüssigkeit längere Zeit aufbewahrtem Blut eine Anschwellung der Körperchen hervorzurufen vermag, möchte ich bemerken, dass es sich — ich habe über die Einwirkung der Pacini'schen Flüssigkeit speciell keine Erfahrung — bei Osmiumsäurepräparaten jedenfalls nicht analog verhält, zumal ich speciell auf diese Angabe Mosso's hin bezüglich des schädlichen Einflusses des Eosins meine ungefärbten und mit Eosin gefärbten Osmiumpräparate verglichen und keine Zunahme der oben von mir geschilderten Veränderungen (hyaline Degeneration) gefunden habe.

Da nun in meinen Präparaten postmortale Einflüsse, welche nach v. Recklinghausen zur Abscheidung hyaliner Massen führen können — die Leber wurde blutwarm unmittelbar nach der Tödtung des Thieres in die verschiedenen Flüssigkeiten (Osmiumgemische nach Flemming und Fol) Alkohol u. s. w. eingelegt, und durch häufiges Wechseln und öfteres Inbewegungsetzen der Flüssigkeit ein möglichst schnelles Eindringen derselben, mit anderen Worten eine möglichst schnelle Fixirung der zelligen Elemente herbeizuführen gesucht — sicherlich auszuschliessen waren, so ist man nothwendiger Weise gezwungen, die fraglichen Veränderungen der Zellen als vitale aufzufassen, und hier entsteht nun weiter die Frage, in wie weit sind dieselben pathologischer, in wie weit — im Sinne Henle's und Kölliker's — physiologischer Natur? Ich meine, die hochgradige Veränderung der Gefässwände und ihrer Lymphscheiden heben hier jeden Zweifel. Wenn wir es auch bei der Zartheit epithelialer Elemente wohl verstehen können, dass selbst auf geringe Veranlassung hin, — Einwirkung von Salzlösungen oder von Druck

auf dieselben — ja fast spontan die Zellmembranen defect werden und plasmatische Bestandtheile austreten lassen, so befinden sich die zelligen Elemente des Bindegewebes, in specie die Endothelien der Spalträume desselben (Fig. 7 e), doch in einem weniger labilen Zustande und sind gewiss nicht geeignet, auf jede leichte Reizung hin Vorgänge in Scene zu setzen, wie wir sie bei den epithelialen Elementen gelegentlich zu sehen bekommen.

Wir tragen somit kein Bedenken, die hier vorliegenden hyalinen Veränderungen am Endothelialüberzug als pathologisch anzusehen.

Eine Erklärung der eigenthümlichen Formen zu geben, hält natürlich schwer und kann stets nur den Werth der Hypothese beanspruchen, so lange wir nicht im Stande sind, auf künstlichem Wege mit einfachen Mitteln hyaline Degenerationen zu erzeugen und auf diese Weise in die Lage versetzt werden, die Stufenfolge derartiger Veränderungen zu studiren.

Zwei Zonen, eine innere, hellroth gefärbte, mit ziemlich gleichscharfem, rundem, und eine äussere, dunkelrothe, mit ungleichmässigem, welligem Contour springen an diesen Gebilden sofort in die Augen. A priori sollte man denken, das Innere ist der Kern, das Aeussere das Protoplasma. Möglich, dass es sich so verhält. Man müsste alsdann nur für die mangelnde Färbbarkeit der mit Hämatoxylin behandelten Kerne sowie für deren auffallend wechselnde Grösse nach Erklärungen suchen. Solcher könnten zwei geltend gemacht werden: einmal könnte das Gerüst der Kerne vollkommen zu Grunde gegangen sein und der Kernsaft sich im Zustande verschieden weit vorgeschrittener Quellung befinden; oder die Protoplasmahülle, die bei der hyalinen Degeneration ja in erster Linie engagirt ist, könnte einen noch lebenden Kern einschliessen, welcher sich nur aus dem Grunde nicht färbt, weil der Farbstoff durch das hyalin degenerirte Protoplasma bis zum Kern nicht hindurch zu dringen vermag.

Von beiden Erklärungen ist die letztere jedenfalls die unwahrscheinlichere und zwar aus folgendem Grunde: Die Kerne der hyalin degenerirten Protoplasamassen sind nehmlich, da ja wegen Aufhebung aller Diffusionsprozesse der Stoffwechsel des

Kerns nothwendig Schiffbruch leiden muss, zweifellos längst zu Grunde gegangen, und ich glaube, es liefert gerade die mangelnde Färbbarkeit der Kerne einen weiteren Beleg für die Richtigkeit der Auffassung dieser Zustände als pathologischer. Denn ein blosses Heraustreten von Plasmaklumpen würde den Kern gewiss nicht schädigen und somit auch seine Affinität zu Kernfarbstoffen nicht herabmindern, ja müsste auf Grund erleichterter Passage durch den Protoplasamantel eher geeignet erscheinen, die Färbung des Kerns zu beschleunigen. Ich glaube daher, dass der Vorgang sich vielleicht so gestaltet: Vom Blute aus dringt irgend welche schädliche Substanz in die Zelle und leitet eine hyaline Degeneration am Paramitom ein; sehr früh stirbt der Kern ab, degenerirt ebenfalls hyalin, und beide, Paramitom sowie der in den gleichen Untergang mit hineingezogene Kern, werden durch einen Contractionsact seitens des resistenter gebliebenen Mitoms herausgepresst. Die so zusammengeschmolzene Masse legt sich nun als Mantel um das zurückgebliebene Centrum, welches denselben gelegentlich auch einmal abstossen kann (Fig. 7 b).

Auf der linken Hälfte des Präparats sehen wir ausser den beschriebenen Endothelformen ein Convolut ziemlich gleich runder, aber viel kleinerer Elemente, welche sich ebenfalls rückichtlich der oben beschriebenen Reactionen als hyalin degenerirt erweisen. Die gleichen Körperchen beobachtet man auch rechts oben und unten, und es liegt nahe genug, in ihnen rothe und weisse Blutkörperchen zu vermuthen, welche ebenso wie die Endothelien einer hyalinen Degeneration zum Opfer gefallen sind. Das vorliegende Präparat, wie auch meine sonstigen, speciell diesen Punkt betreffenden Phosphorpräparate geben hierüber leider keinen ganz genügenden Aufschluss; ich besitze indess — gleichfalls Hundelebern entstammende — Präparate von Thrombose grösserer und kleinerer Portalgefässe, welche mir die seiner Zeit bereits von Langhans<sup>1)</sup> vertretene Ansicht, dass auch die rothen Blutkörperchen hyalin degeneriren können, zu bestätigen scheint. In diesen Präparaten finden sich auffallend stark glänzende wolkige Thromben, welche die vorgeschriebenen, für Hyalin

<sup>1)</sup> Langhans, Archiv f. Anat. u. Phys. 1877.



charakteristischen Eigenschaften vollauf besitzen, und an deren Rand man unzweifelhaft die Provenienz derselben aus rothen Blutkörperchen erkennen kann. Ich möchte daher Mosso<sup>1)</sup>, welcher in der vorhin bereits erwähnten Abhandlung in dem Capitel über Blutgerinnung die Entstehung des Coagulums aus nekrobiotisch veränderten rothen Blutkörperchen hervorgehen lässt, meinerseits beipflichten, nur nicht in dem Sinne, dass er dieselben erst durch ein Stadium von Leukocytenbildung hindurchgehen lässt.

In gleich hervorragender Weise, wie wir dies an den Wänden der grösseren Portalgefässe kennen gelernt, finden wir die hyaline Degeneration auch in den Wänden der Lebervenen ausgesprochen. Ein in dieser Hinsicht sehr instructives Bild liefert Präp. 6, welches den Querschnitt einer Vena centralis mit ihrer nächsten Umgebung darstellt. Die normaler Weise ausserordentlich dünne, gewöhnlich mit einer zarten Lymphscheide umkleidete Gefässwand sehen wir hier in ein dickes, mit einzelnen sichelförmigen, concentrisch geschichteten Hohlräumen erfülltes Rohr umgewandelt, dessen gleichfalls hyalin degenerirte Scheide in Form eines Balkenwerks in die Umgebung ausstrahlt. In der Gefässwand selbst liegen die tief dunkel gefärbten Trümmer nekrotisch gewordener Zellkerne, ein Verhalten, welches wir in ähnlicher Weise auch in den Maschen des hyalinen Balkenwerks antreffen. An dem nekrotischen Zerfall betheiligen sich Leberzellen wie Lymphocyten wohl in gleicher Weise; die jedenfalls nicht unerhebliche Betheiligung von Seiten der ersteren erkennen wir einmal in der grossen Kluft zwischen Gefässwand und Leberzellenzone, sowie zweitens an den im Präparat besonders rechts niedergeschlagenen Gallenfarbstoffmassen, deren Anordnung meist noch den früheren Aufenthalt verräth. In wie weit der Untergang der Lymphocyten auf zugewanderte oder auf in der Lymphscheide stationirte zu beziehen ist, ist natürlich nicht zu ermitteln; autochtone wie eingewanderte werden wohl in annähernd gleicher Weise ihr Leben dabei eingebüsst haben.

Vergegenwärtigen wir uns nunmehr in gedrängter Skizze das bisher gewonnene anatomische Bild. Von

<sup>1)</sup> Mosso, a. a. O. S. 225.

Zügen reichlich mit neugebildeten Gefässen und Gallengängen ausgestatteten jungen Bindegewebes sehen wir das Leberparenchym durchschnitten und in grössere und kleinere Inselchen abgetheilt, deren secretorische Zellen deutlichen Zerfall erkennen lassen. Auf der einen Seite Untergang, auf der anderen Neubildung von Zellen. Es drängt sich von selbst die Frage auf: In welchem Verhältnisse stehen beide Prozesse zu einander? stehen sie sich coordinirt gegenüber, oder ist der eine dem anderen subordinirt?

Im Beginn unserer Abhandlung haben wir erwähnt, dass der Auffassung Wegner's, welcher dem Phosphor bei der acuten und chronischen Intoxication verschiedene Angriffspunkte in der Leber zuweist, in neuerer Zeit verschiedentlich, besonders von Aufrecht und Ackermann widersprochen und eine einheitliche Auffassung der anatomischen Vorgänge bei der acuten und chronischen Intoxication von diesen Autoren geltend gemacht worden sei. Wir haben hervorgehoben, dass Aufrecht dieses Einheitsprincip für die acute und subacute Vergiftung sehr wahrscheinlich gemacht, haben aber gleichzeitig bemerkt, dass eine Schlussfolgerung hieraus auf den Ablauf der chronischen Vorgänge in keiner Weise gestattet sei. Letztere leiten sich ja a priori ganz anders ein wie erstere, sie treten meist von Anfang an exquisit chronisch auf und dürfen daher auch nicht ohne zwingende Beweise mit jenen in eine Linie gestellt werden. Diese Beweise zu erbringen aber ist schwieriger als man glauben sollte, da es immerhin sehr günstiger Objecte bedarf, um bei gleichzeitiger Anwesenheit von Zellnekrosen und Bindegewebswucherungen eine richtige Schätzung für das zeitliche Neben- oder Nacheinander zweier in einem Object vereinigter vollkommen heterogener Prozesse zu gewinnen.

Um dieser bekannten Schwierigkeit erfolgreich zu begegnen und so ein sicheres Kriterium in der Feststellung des gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisses zu gewinnen, injicirte ich, wie ich schon im Anschluss an den Sectionsbefund mitgetheilt, die Leber von der Pfortader aus mit einer nicht zu dünnen Leimmasse (Thiersch'sche gelbe Leimmasse) und zwar unter einem Druck, welcher, um möglichst den physiologischen Ver-

hältnissen gerecht zu werden, absichtlich sehr niedrig gewählt wurde. Das Resultat war, wie Fig. 8 zeigt, eine complete Füllung der alten und neuen Gefässe und vor Allem der intraacinösen Capillaren bis in die Centralvenen hinein.

Was folgt daraus? Die wichtige Thatsache, dass auch intra vitam hier überall Blut circulirt hat.

Damit ist bewiesen, dass die Nekrosen der Zellen jedenfalls nicht das Product einer ja als möglich zuzugebenden Verlegung oder Einengung der Capillarbahn von Seiten des neugebildeten Bindegewebes gewesen, sondern dass dieselben vielmehr anderen Ursachen ihre Entstehung verdanken müssen, vielleicht derselben Ursache, welche auch das interacinöse Gewebe zur Wucherung angeregt hat? Gewiss nicht! Es giebt kein Gift, welches ein Gewebe dem Untergange zuführt und zu gleicher Zeit ein anderes zu abnormem Wachsthum anregt. Entweder thut es das Eine oder das Andere, beides zugleich ist ein Unding. Treffen wir also derartige Prozesse vereinigt an, so sind sie nothgedrungen nach einander und nicht neben einander entstanden, und nur der eine Prozess kann als die unmittelbare Folge der schädlichen Einwirkung des Giftes angesehen werden. Was im Anschluss daran weiter geschieht, ist nicht mehr Einwirkung der ursprünglichen Schädlichkeit, sondern nichts weiter als die secundäre Reaction des Gewebes auf den primären Krankheitszustand.

Hiernach beantwortet sich denn auch die Frage, ob die beiden in unseren Präparaten vorliegenden Prozesse von Parenchymnekrose und Bindegewebswucherung als coordinirt anzusehen sind, von selbst.

Wenn wir demnach ein Coordinationsverhältniss zwischen beiden Prozessen ausschliessen, mit aller Bestimmtheit vielmehr für ein zeitliches Nacheinander derselben eintreten, so entsteht die weitere Frage, was ist das Primäre, ist's die Parenchymnekrose oder ist's die interstitielle Wucherung?

Von vornherein schon ist es nicht wahrscheinlich, wie dies ja auch von Aufrecht betont worden ist, dass ein und dasselbe Gift je nach der Quantität, in der es eingeführt wird, einmal das Parenchym der Leber, ein ander Mal das interstitielle Gewebe

derselben schädigt, zweitens lehrt aber schon das Nebeneinander von ausgesprochen nekrobiotischen Prozessen im Parenchym und relativ geringfügigen interstitiellen Wucherungen, welche die Integrität der circulatorischen Verhältnisse in keiner Weise geschädigt haben, dass die Entstehung der Nekrosen der interstitiellen Wucherung nothwendig vorausgegangen sein muss. Ja, es ist dies ein logisches Postulat, welchem auch die Natur in vollstem Maasse Rechnung trägt. Ich verfüge nemlich über ein weiteres Leberpräparat (Fig. 9), welches einem Hunde entstammt, der innerhalb  $3\frac{1}{2}$  Woche im Ganzen 0,02 g Phosphor erhalten hatte. Schon in diesem Präparate machen sich auf's Deutlichste die in verschiedenen Stadien begriffenen, — hier übrigens nicht mit fettiger Entartung einhergehenden — nekrobiotischen Vorgänge an den secretorischen Elementen geltend, welche sich in Veränderungen von Protoplasma und Kern ausdrücken, ganz analog denjenigen, wie ich sie bei der Leber des 3. Phosphorhundes beschrieben habe, nur nicht in der In- und Extensität wie bei letzterem. Vor Allem aber war in diesem Falle von interstitieller Wucherung meist noch gar nichts, nur hier und da vielleicht Spuren davon zu constatiren.

Im Uebrigen liessen sich die oben beschriebenen Veränderungen an den Gefässwänden in ihren Anfangsstadien bereits deutlich erkennen; die Differenzirung der Häute war mehr oder weniger verwischt, sie zeigten sich verquollen und aufgelockert und mitunter von tiefen Spalten durchzogen, Veränderungen, welche die Charaktere der hyalinen Degeneration in physikalischer wie chemischer Hinsicht an sich trugen. Die Capillaren waren weiter als normal. — Nebenbei sei erwähnt, dass die Präparate in Folge einer auf die Kupfer'schen Sternzellen beschränkten Fettmetamorphose ein eigenthümliches, äusserst interessantes Bild lieferten.

Die Section der übrigen Organe dieses Hundes bot nichts Besonderes dar, die Leber zeigte sich makroskopisch einer normalen völlig gleich.

Zum Ueberfluss wollen wir noch der Leber eines mittelgrossen kräftigen Phosphorhundes gedenken, der in etwa 10 Wochen 0,09 g der toxischen Substanz erhalten hatte. Einmal dient derselbe zu weiterer Verificirung derjenigen Thatsachen, die wir

bereits an dem dritten Hunde der ersten Reihe ausführlich besprochen haben, zudem aber ist seine Leber wegen der ganz besonders schönen und interessanten Formen, in welchen das Hyalin hier auftritt, bemerkenswerth. In Zapfen und Knoten sieht man das Endothel nebst eigentlicher Intima aus der in toto erweiterten und kaum mehr wiederzuerkennenden Venenwand hervorsprossen, unregelmässige breit- und spitzbucklige Knospen treibend. Gleiche Bildungen beobachtet man auf der Oberfläche eines breitbasig aufsitzenden und über die Mitte des Gefässlumens hinausragenden Thrombus, welcher mit der Wand so innig verwachsen erscheint, dass eine deutliche Abgrenzung desselben von der ebenfalls hyalin degenerirten Unterlage nicht mehr möglich ist.

Makroskopisch war die Leber vergrössert und äusserst blutreich. Die übrigen Organe boten mit Ausnahme von Magen und Knochen nichts Besonderes dar. Die Magenschleimhaut war verdickt, der epitheliale Ueberzug in Desquamation begriffen, die Drüsen länger als normal, — das interstitielle Gewebe deutlich verbreitert. Auch die Knochen zeigten bereits in typischer Weise die durch Wegner bekannten Veränderungen, die sich ebenso wie bei dem 3. Hunde der 1. Reihe schon durch den Widerstand bei'm Durchsägen verriethen.

Ich komme zum Schluss. — Es ist im Ganzen über fünf durch chronische Phosphorintoxication veränderte Hundelebern von mir berichtet worden. Zwei derselben mussten, da sie gleichzeitig die deutlichen Zeichen einer acuten, beziehungsweise subacuten Intoxication an sich trugen, als nicht reine Fälle bezeichnet werden, immerhin konnten sie indess in Berücksichtigung des vorwiegend chronischen Charakters der in ihnen beobachteten Veränderungen gleichwohl zur Besprechung mit herangezogen werden, um so mehr, als sie, besonders das erste Präparat, interessante Einblicke thun liessen in Veränderungen — welche seit Jahren bereits eine grosse Rolle in der Pathologie der Lebercirrhose spielen, und deren Auftreten und Herkunft ja heute noch Gegenstand der Controverse ist, ich meine die Neubildung von Gallenkanälchen.

Drei absolut reine Fälle aber von verschieden lang andauernder chronischer Intoxication sind es gewesen, an welchen ich

vorzugsweise meine Studien gemacht, deren Resultat ich an dieser Stelle noch einmal kurz zusammenfassen möchte.

Ich stelle mir den Ablauf der durch die chronische Phosphorintoxication eingeleiteten pathologischen Veränderungen der Leber in folgender Weise vor:

Das Gift, welches im Blute kreist, übt zunächst auf die Zellen dieses flüssigen Gewebes seine schädigende Wirkung aus, bringt sie entweder zum Schwunde<sup>1)</sup>, oder lässt sie in veränderter, hyalin degenerirter Form einstweilen fortbestehen. Die hierdurch in ihrer Ernährungskraft herabgesetzte Beschaffenheit des Blutes schädigt die feineren Gefässwände, ihren Endothelüberzug, wie die Wand selbst; die Wand lockert sich auf, wird hellglänzend, die Endothelien quellen und desquamiren, Veränderungen, welche in einer hyalinen Degeneration derselben bestehen. Fast zu gleicher Zeit — ich habe in dieser Hinsicht eine bestimmte zeitliche Differenz nicht constataren können — erkranken die Parenchym- und wohl auch die Sternzellen, und zwar einmal so, dass die schädigende Substanz zunächst den Protoplasmanmantel angreift und ihn durch theilweise oder völlige Vernichtung seiner normalen Granulationen unter Vacuolenbildung zum Absterben bringt, oder aber so, dass das Gift, scheinbar ohne wesentlich den Mantel zu zerstören, direct auf den Kern losgeht und hier einen Vernichtungskrieg beginnt, dessen Details wir des Genaueren beschrieben, und welcher auf die eine oder andere Weise zum Untergang desselben führt, oder endlich so, dass Protoplasma und Kern gleichzeitig das Object des Angriffs werden, dessen Ausgang, wenn auch vielleicht nicht regelmässig die völlige Vernichtung, stets aber wohl eine schwere Beeinträchtigung der Zelle repräsentirt.

Das so geschädigte Zellmaterial bleibt nun entweder liegen oder wird resorbiert; in beiden Fällen übt es einen Reiz auf das portale Bindegewebe aus, welches den Verlust an secernirendem Parenchym seinerseits mit einer zelligen Proliferation zu decken sucht. Die Auffassung Ackermann's, welche, wenn ich ihn richtig verstanden, in der Bindegewebsneubildung einen rein

<sup>1)</sup> Fränkel u. Röhmnn, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. IV. S. 449 (Bluttabelle).

salutären Vorgang erblickt, hat von vornherein etwas Bestechendes, kann indess mit Rücksicht auf die Topographie der anfänglich rein interacinösen Ausbreitung der Proliferation — wenigstens bei der Phosphorcirrhose scheint dies der Fall zu sein — in diesem allgemeinen Sinne nicht aufrecht erhalten werden. Denn da das nekrotische Material diffus zerstreut im ganzen Umfang der Acini sich vorfindet, so müsste ein auf Sonderung des Todten vom Lebenden abzielender salutärer Vorgang mitten im Acinus selbst und nicht in der Peripherie einsetzen.

Ich glaube daher mehr, dass die hier stattfindende Bindegewebsneubildung einmal zur Ausfüllung verloren gegangenen Leberparenchyms dient, in zweiter Linie aber als ein Vorgang aufzufassen ist, welcher, durch den Nekrotisirungsprozess im Parenchym einmal in's Leben gerufen, über das nothwendige Ziel der Raumausfüllung hinauschießt und nun in mehr selbständiger Weise als hyperplastischer eine Zeit lang fort dauert. Dass wir's dabei nicht mit einer entzündlichen Hyperplasie zu thun haben, darin stimme ich mit Ackermann vollkommen überein, auch ich habe eigentliche Entzündungserscheinungen nur bei den acuten und subacuten Phosphorintoxicationen angetroffen, nicht aber bei den reinen Formen der chronischen.

Dies ist meiner Auffassung nach die Genese der Cirrhose bei der chronischen Phosphorvergiftung. Dass diese Auffassung auch bei den übrigen Formen der Cirrhose gerechtfertigt sei, darin kann ich Ackermann, welcher hier ein allgemeines Gesetz statuiren will, nicht folgen.

Ich glaube z. B. nicht, und diese Meinung äussern sowohl Ziegler<sup>1)</sup> wie Orth<sup>2)</sup> in ihren Lehrbüchern, dass die gewöhnlichen Alkoholcirrhosen einen dem vorigen gleichen Ursprung haben, wenigstens habe ich mich durch meine diesbezüglichen Präparate von mit Alkohol gefütterten Hunden nicht davon überzeugen können, auch entsinne ich mich mit Bestimmtheit, cirrhotische Lebern vom Menschen gesehen zu haben, in welchen sich deutlichste interstitielle Bindegewebswucherung, nicht aber Zellnekrosen fanden.

<sup>1)</sup> Ziegler, Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. S. 290.

<sup>2)</sup> Orth, Lehrbuch der spec. path. Anat. Bd. I. 2. Hälfte. S. 943.

Ich bin daher der Ansicht, dass der anatomische Prozess in einigen Fällen, wie ich's für die Phosphorcirrhose dargethan, und wie es für die Cirrhose nach Cantharidin<sup>1)</sup> wahrscheinlich gemacht ist, primär im Parenchym einsetzt, dass derselbe in anderen Fällen dagegen, und es werden dies wesentlich die entzündlichen Formen sein, primär im Interstitialgewebe in's Leben gerufen wird.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Waldeyer für die gütige Ueberlassung eines Platzes im Laboratorium sowie für seine freundliche Unterstützung, die er mir bei meiner Arbeit zu Theil werden liess, meinen Dank auszusprechen.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel VI—VII.

Die vorliegenden Präparate sind sämmtlich mit Ausnahme von Pr. 8 (Alkohol-Pr.) in Fol'scher Lösung fixirt und nach gründlichem Auswaschen bis zur Abwesenheit jeder Säurereaction, in Alkohol vorsichtig nachgehärtet worden.

- Fig. 1. Uebersichtsbild (Hämatoxylinfärbung). Hartnack Objectiv II, Ocul. III bei ausgezogenem Tubus. Züge neugebildeter Binde substanz, meist im Verlaufe der grösseren und kleineren Portalgefässe. a Einzelne durch Gallenfarbstoff bräunlich gefärbte Nekroseheerde. b Hyalin degenerirte V. centralis.
- Fig. 2. Theilweise ausgepinseltes Präparat. Hämatoxylinfärbung. Hartnack Object. IV, Ocul. III, ausgezog. Tubus. Anordnung der jungen Zellen in Reihen, Neubildung von a Gefässen, b Gallengängen. c Nekrosen- bzw. Blutheerde.
- Fig. 3. Hämatoxylinfärbung. Hartnack Object. IX, Ocul. III,  $\frac{1}{2}$  Tubuslänge. Zell- und Kernnekrosen. a Von Vacuolen durchsetztes Protoplasma. b Sehr blass gefärbte normal contourirte, c verkleinerte, stärker gefärbte Kerne der Leberzellen. d Hydropisch entarteter Kern einer Leberzelle.
- Fig. 4. Hämatoxylinfärbung. Hartnack Object. IX, Ocul. III,  $\frac{1}{2}$  Tubuslänge. Mit Gallenfarbstoff imbibirter Nekroseheerd. a Hydropisch degenerirter Kern, bei welchem sich nur die Membran noch gefärbt hat.

<sup>1)</sup> Longowoi, Fortschritte der Medicin. 1884. S. 427.



b Gleichfalls verflüssigter Kern mit Einfaltung der Membran. c Unregelmässig gestaltete, in ihrem Umfang reducirte Kerne.

- Fig. 5. Hämatoxylinfärbung. Hartnack Object. VIII, Ocul. III, ausgezog. Tubus. Ausgepinseltes Präparat. a Hyaline Tröpfchen im Innern dilatirter Capillaren.
- Fig. 6. Hämatoxylinfärbung. Hartnack Object. IX, Ocul. III,  $\frac{3}{4}$  Tubuslänge. Hyaline Degeneration einer Centralvene (cf. Fig. 1, b).
- Fig. 7. Hämatoxylinfärbung. Hartnack Object. IV, Ocul. III, ausgezog. Tubus. Hyaline Degeneration der Gefässwände, Endothelien und der Blutkörperchen. a Spitz ausgezogene Form einer hyalin degenerirten Endothelzelle mit zinnoberroth gefärbter Mantel-, rosa gefärbter Innenzone. b Abgestreifte Mantelzone. c Dilatirte Vene mit in hyaliner Degeneration begriffenem Endothelüberzug. d Hyalin degenerirte rothe Blutkörperchen. e Hyalin degenerirtes Endothel in Bindegewebsspalten.
- Fig. 8. Injectionspräparat (Injection mit Thiersch'scher gelber Leimmasse, Färbung mit Saffranin). Die Injection von der Portalvene aus. Hartnack Object. IV, Schieck Ocul. 0.
- Fig. 9. Zell- und Kernnekrosen in früherem Stadium, ausgezog. Tubus. Hartnack Object. VIII, Ocul. III.
-