

Müttern, auch bei ihm durch die auf die Med. obl. fortschreitende Krankheit herbeigeführt.

Ich glaube demnach durch das Vorgegangene in dieser Erkrankung verschiedener, ziemlich nahe unter einander verwandter Individuen eine ausgesprochene hereditäre Form der progressiven, sich mit Bulbärparalyse complicirenden Muskelatrophie beschrieben zu haben, welche sich sowohl von den hereditären und familiären myopathischen Formen dieses Leidens unterscheidet, als sie auch durch das frühzeitige Ergriffen-sein der tiefen Nackenmusculatur, die baldige Betheiligung der Bulbärkerne, den schnellen zum Tode führenden Verlauf und besonders durch das so deutliche Hervortreten der Heredität von den bisher bekannten Typen der spinalen progressiven Muskelatrophie in eigenthümlicher Weise abweicht.

---

## XII.

### Die Histogenese und Histologie der Lebercirrhose.

Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Anpassung.

Von Prof. Ackermann in Halle.

(Hierzu Taf. VII.)

Bereits im Jahre 1880 hatten meine Untersuchungen über die Histologie der cirrhotischen Potatorenleber mich zu dem Ergebniss geführt, dass die bei dieser Affection bekanntlich ganz besonders in den Vordergrund tretende und anscheinend den gesammten Krankheitsvorgang beherrschende Bindegewebsneubildung nicht als eine directe Folge der chronischen Intoxication durch Alkohol, sondern vielmehr als der Ausdruck einer demarkirenden Entzündung aufzufassen sei, welche ihrerseits erst bedingt werde durch eine Einwirkung seitens der vorher durch den Alkohol veränderten Leberzellen (dieses Archiv Bd. 80 S. 421). Zu dieser Ansicht bestimmte mich einestheils die in

der Atrophie und Schrumpfung des neoplastischen Bindegewebes der cirrhotischen Leber hervortretende Uebereinstimmung desselben mit dem Narben bildenden, Defecte ausfüllenden, Sequester u. s. w. einschliessenden Bindegewebe des Organismus überhaupt, anderentheils, und zwar noch mehr, der Umstand, dass körnige und fettige Degenerationen der Leberzellen zu den häufigsten Theilerscheinungen des chronischen Alkoholismus gehören.

Ein analoger Gesichtspunkt ist von Weigert für die Erklärung der chronischen interstitiellen Nierenentzündung aufgestellt worden. Die betreffende, 1879 erschienene Abhandlung desselben (Sammlung klin. Vortr. herausgegeben von Volkmann. Innere Medicin No. 55) hatte ich indessen noch nicht gelesen, als ich im Frühling 1880 meinen Aufsatz über hypertrophische und atrophische Lebercirrhose an die Redaction dieses Archivs einschickte. Wäre ich damals schon mit dem Inhalt der Weigert'schen Arbeit bekannt gewesen oder gar durch sie beeinflusst worden, ich würde, obschon ich übrigens der Meinung bin, dass bei der chronischen interstitiellen Nephritis in vielen Fällen andere Momente eine genetisch wichtigere Rolle spielen, als degenerative Veränderungen der Epithelien, doch nicht unterlassen haben, dies zu erwähnen. Ich darf daher die neuerdings von Krönig (die Genese der chronischen interstitiellen Phosphorhepatitis, dieses Archiv Bd. 110 S. 504) ausgesprochene Vermuthung, es sei meine Auffassungsweise von der Entstehungsgeschichte der Lebercirrhose „wohl“ auf den Einfluss jener Weigert'schen Arbeit zurückzuführen, als ebenso willkürlich wie falsch bezeichnen.

Später habe ich dann eine Anzahl Lebern von Kaninchen untersucht, welchen längere Zeit (Wochen und Monate) hindurch kleine Mengen von Phosphor einverleibt worden waren. Diese Untersuchungen wurden zwar weniger in der Absicht vorgenommen, die Abhängigkeit der interlobulären Bindegewebsentwicklung von der Degeneration der Leberzellen noch weiter zu befestigen, als vielmehr hauptsächlich zu dem Zweck, die Beziehungen der neugebildeten Gallenkanäle zu den Gallencapillaren festzustellen. Indessen zeigte sich doch auch wieder ein so regelmässiges Zusammentreffen von Degenerationszuständen der

Leberzellen mit Proliferationserscheinungen im bindegewebigen Stroma, dass ich, unter Berücksichtigung der bekannten regressiven Veränderungen der Leberzellen bei der acuten Phosphorvergiftung, und namentlich auch im Hinblick auf eine Anzahl anderer, weiterhin noch aufzuführender Beobachtungen und Erwägungen, zu der immer bestimmteren Ueberzeugung von der Richtigkeit meiner Auffassung gelangte.

Auf der Magdeburger Naturforscherversammlung habe ich am 19. Septbr. 1884 in der Section für Pathologische Anatomie (Tageblatt der 57. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte S. 98) dieser Ueberzeugung dahin Ausdruck gegeben, dass die Lebercirrhose, insoweit sie in interstitieller Bindegewebsentwicklung bestehe, nicht einen Krankheitsvorgang darstelle, sondern vielmehr einen secundären, reactiven, ja salutären Prozess bedeute, welcher die nachtheiligen Wirkungen des primären Vorganges zwar nicht zu beseitigen, aber doch einzuschränken und zu verzögern vermöge.

Diese Vorstellung gründete sich zum Theil auf die Existenz und das Verhalten jener eigenthümlichen, oft in ausserordentlicher Menge im Bindegewebe der cirrhotischen Leber vorkommenden und anscheinend niemals ganz in ihm fehlenden Bildungen, die etzt allgemein und mit Recht als neugebildete Gallenkanäle aufgefasst werden. Dass sie früher sehr verschiedenartig interpretirt, namentlich für Lymph- oder Blutgefässe gehalten wurden, ist bekannt. Auch waren Zweifel über ihre Bedeutung so lange berechtigt, ja geboten, als es nicht gelungen war, ihren Zusammenhang mit den normalen Gallenwegen festzustellen. Der Beweis dieses Zusammenhanges musste sich, unter Berücksichtigung der nöthigen Cautelen und der möglichen Fehlerquellen, durch ihre Füllung mit Injectionsmasse vom D. hepaticus aus erbringen lassen, und ist von mir auch (Sitzungsber. d. naturforschend. Ges. zu Halle vom 28. Febr. 1880) auf diese Weise thatsächlich erbracht worden, indem es mir gelang, die fraglichen Kanälchen bei einer Leber mit vorgeschrittener atrophischer Cirrhose vom D. hepaticus aus mit Berlinerblau zu füllen.

Kurze Zeit nachdem ich meine Beschreibung dieser Kanälchen veröffentlicht hatte, wurde dieselbe von Julius Schmidt unter dem Beistande von Köster (Zur path. Anat. d. Lebercirrh.

Inaug.-Dissert. Bonn 1888) theils an nicht injicirten Präparaten, theils an einer, ebenfalls vom D. choledochus aus mit Berlinerblau injicirten cirrhotischen Leber geprüft und im Allgemeinen bestätigt, in einigen nebensächlichen Punkten aber bemängelt.

Die Erklärung für Schmidt's, hie und da von den meinigen abweichenden Befunde ergiebt sich zum Theil aus dem Umstande, dass Manches von Dem, was sich bei der Injection vom D. hepaticus aus füllt, nicht den Gallengängen, sondern anderen Kanalsystemen angehört. Für die normale Leber ist hierauf bereits von Henle (Handb. d. Eingeweidelehre d. Menschen. 1866. S. 209, 215) hingewiesen worden, der einen bei der Injection der Gallenwege erfolgenden Durchbruch der Injectionsmasse in die Blutgefässe als eine zweifellose und sogar sehr gewöhnliche Thatsache hinstellt, durch welche „das für andere Drüsen so unschätzbare Hilfsmittel der Injection bei der Erforschung der Leber unzuverlässig werde“.

Dies gilt in seinem ganzen Umfang auch von der cirrhotischen Leber, und die Resultate der Injection vom D. hepaticus aus müssen daher allerdings mit grosser Vorsicht aufgenommen werden. Schon bei meinen ersten Versuchen in dieser Richtung war es mir aufgefallen, dass, auch unter mässigem Druck, in die cirrhotische Leber vom D. hepaticus aus viel grössere Flüssigkeitsmengen injicirt werden können, als in die gesunde. Sicherlich ist dies zum Theil in der massenhaften Entwicklung des Systems der Gallenkanäle, zum Theil aber auch in dem Uebergange der Injectionsmasse in andere Gefässkanäle begründet. Der Uebergang erfolgt sowohl in die Pfortader, wie in die Arterie und kann, wenn die Injection, namentlich unter stärkerem Druck, etwas in die Länge gezogen wird, zu einem hin und wieder gleichzeitigen Ausfluss der Injectionsmasse aus den Stämmen dieser beiden Gefässsysteme führen.

Demgemäss füllen sich auch bei dieser Injection in die grossen Gallenwege zwar nicht regelmässig und in nicht stets gleicher Menge, aber doch grösseren oder geringeren Theils fast constant, nicht allein jene bekannten, in dem neugebildeten Bindegewebe oft so massenhaft entwickelten und an ihrem gestreckten Verlauf immer leicht erkennbaren arteriellen Capillaren, sondern auch gewisse, in oder unmittelbar unter der Serosa der

cirrhotischen Leber oft in grosser Menge vorhandene, bequem mit blossen Auge erkennbare, bis zu 1 mm und darüber im Durchmesser haltende Gefässe. Dieselben sind an dem frischen, noch in der Leiche befindlichen oder eben aus ihr entnommenen Organ häufig mit Blut gefüllt und von der Arterie aus leicht injicirbar, also wohl mit Sicherheit als dilatirte, zum Theil auch als neugebildete Arterienzweige anzusehen, was mit der oft enormen Entwicklung des gesammten Arteriensystems in der cirrhotischen Leber gut harmoniren würde.

Ausserdem treten auch Lymphgefässe in dem neugebildeten Bindegewebe der cirrhotischen Leber auf, welche sich ebenfalls vom D. hepaticus aus injiciren lassen. Julius Schmidt (a. a. O. S. 33) hat auf ihr Vorkommen in der Serosa derselben aufmerksam gemacht. Seiner Angabe nach füllten sie sich unter einem Druck von höchstens 20 mm Quecksilber, der innerhalb eines ganzen Tages einwirkte, vom D. hepaticus aus, indem sie in der Serosa bald da bald dort als feine, netzförmig angeordnete, nicht zu grösseren Stämmchen zusammenfliessende Kanälchen sichtbar wurden. Diesen Angaben kann ich im Allgemeinen zustimmen. Jedoch vermuthe ich, dass noch manche andere, von den grossen Gallenwegen aus injicirbare Kanäle Lymphgefässe sind.

Dass die Füllung von Blutgefässen, wie sie nach der Injection in den D. hepaticus einzutreten pflegt, auf einen Durchbruch der Injectionsmasse in dieselben aus den Gallengängen zurückzuführen sei, hält Henle für selbstverständlich, und in der That scheint jede andere Möglichkeit ausgeschlossen. Dasselbe gilt aber auch für den Uebergang der Injectionsflüssigkeit aus den Gallenwegen in die Lymphgefässe, obwohl J. Schmidt diese so nahe liegende und anscheinend allein berechnigte Annahme zurückzuweisen sucht. „Offenbar“, so sagt er in Betreff dieser Frage (a. a. O. S. 34), „war die Injectionsmasse ohne Extravasatbildung aus den Gallengängen direct in die Lymphgefässe übergegangen.“ Um dies zu ermöglichen würde also eine directe Verbindung zwischen Gallenkanälen und Lymphgefässen erforderlich sein. Eine solche besteht, soviel bekannt ist, nicht, weshalb die Behauptung Schmidt's unverständlich bleibt und daher bis auf Weiteres zurückgewiesen werden muss.

Da nun bei der Injection in die grossen Gallenwege Blut- und Lymphgefässe sich in einer, oft sogar sehr bedeutenden Menge füllen, so liegt die Gefahr einer Verwechslung derselben mit den ebenfalls injicirten neugebildeten Gallenkanälen nahe. Einige Sicherheit gewährt indessen schon der charakteristische Verlauf dieser letzteren, wie er aus ihrer Untersuchung im nicht injicirten Zustande bestimmt constatirt werden kann. Einen noch viel besseren Anhalt aber giebt das Epithel der neugebildeten Kanäle, da sie sich durch dieses auf das Bestimmteste von Blut- und Lymphgefässen unterscheiden. Doch darf man nicht etwa glauben, dass ein epithelfreies, mit Injectionsmasse gefülltes Kanälchen nur deshalb, weil ihm das Epithel fehlt, nicht als neugebildetes Gallenkanälchen angesehen werden dürfe, da vielmehr die Epithelien durch den Druck, unter welchem die Injectionsflüssigkeit in die Kanälchen eintritt, sehr gewöhnlich von deren Wandung abgelöst und häufig eine Strecke weit fortgeschwemmt werden. So erklärt es sich, dass manche Kanälchen im Zustande der Injection überhaupt keine Epithelien aufzuweisen haben, während andere streckenweise von ihnen entblösst sind, aber hie und da noch die losgelösten und dann gewöhnlich zu unregelmässigen Klümpchen zusammengeballten Epithelien einschliessen. Eine isolirte Füllung des Epithelrohrs selbst gelingt auf weitere Strecken überhaupt selten. Vielmehr schiebt sich die Injectionsflüssigkeit, während sie das Rohr füllt oder auch wohl ungefüllt lässt, selbst bei sehr niedrigem Druck gewöhnlich zwischen dieses und die Kanalwand vor und drängt dasselbe in kürzerer oder längerer Strecke von ihr ab. Der Grund für diese und ähnliche Vorgänge ist lediglich in cadaveröser Maceration zu suchen, welche in der cirrhotischen Leber des Menschen wohl bereits immer eingetreten sein wird, wenn sie zur Untersuchung gelangt.

Angesichts des Umstandes, dass so zahlreiche, mit den Gallenwegen nicht in Communication stehende Kanäle der cirrhotischen Leber, und zwar namentlich deren Blutgefässe, vom D. choledochus aus mit Injectionsmasse gefüllt werden können, drängt sich die Frage auf, ob nicht die Füllung der als neugebildete Gallenkanäle geltenden Bildungen ebenfalls etwa durch Extravasation vermittelt werde, und die grossen Gallengänge bei

derselben direct gar nicht betheiligt seien. Wird diese Möglichkeit zugegeben, und ihre Berechtigung lässt sich meines Erachtens nicht ohne Weiteres zurückweisen, so beweist natürlich der Eintritt von Injectionsmasse in die neugebildeten Gallenkanäle, wie er nach der Injection in die grossen Gallenwege zu Stande kommt, nichts für deren Zusammenhang mit diesen.

Eins zwar scheint gegen die Annahme zu sprechen, dass die Füllung der neugebildeten Gallenkanäle nicht direct von den grossen Gallenwegen aus, sondern durch Extravasation herbeigeführt werde. Es tritt nemlich keine Injectionsmasse in sie ein, wenn man die Arterie, und damit die zahlreichen und dünnwandigen arteriellen Capillaren der cirrhotischen Leber injicirt, auch dann nicht, wenn diese Injection unter stärkerem Druck erfolgt und zu massenhaften Extravasatbildungen führt. E. Wagner (Archiv d. Heilkde., Jahrg. III. 1862. S. 462) hat die Unmöglichkeit, die neugebildeten Gallenkanäle von der Arterie aus zu injiciren, bereits constatirt und daraus mit Recht den Schluss gezogen, dass die damals betreffs ihrer Bedeutung noch unaufgeklärten Gebilde keine Capillargefässe seien. Immerhin jedoch werden dadurch nicht alle Zweifel an ihrer Verbindung mit den grossen Gallenwegen beseitigt, und gewiss erscheint daher die Forderung berechtigt, den Nachweis dieses Zusammenhanges direct mittelst der histologischen Untersuchung zu erbringen.

J. Schmidt (a. a. O. S. 26) konnte seiner Meinung nach auch am nicht injicirten Präparate diesen Nachweis liefern, indem er „leicht“ zu constatiren vermochte, dass die „epithelialen Gänge“ zum Theil in ausgesprochene Gallengänge mit Lumen übergingen. Es stände somit, seiner Meinung nach, fest, dass wir es mit Gallengängen zu thun hätten, woran auch, wie er hinzufügt, noch von keiner Seite ein Zweifel laut geworden sei. Diese letztere Behauptung stimmt freilich wenig zu der Thatsache, dass die Kanäle mehrfach für Blut- und Lymphgefässe gehalten worden sind, und dass ihre Auffassung als Gallengänge erst eine allgemeine geworden ist, nachdem ihre Injection vom D. hepaticus aus gelungen war. Auch der anderen Behauptung Schmidt's, dass es ihm leicht geworden sei, selbst am nicht injicirten Präparate Uebergänge von neugebildeten Gallenkanälen

in normale, mit ausgesprochenem Lumen versehene, wahrzunehmen, kann ich nicht zustimmen, da ich niemals vermocht habe, solche Uebergänge zu constatiren. Häufig genug sieht man allerdings einfache oder doppelte Zellreihen in verschiedenen Richtungen verlaufend auf einander stossen und mit grösseren Gallenkanälen in Berührung treten. Der allein entscheidende Nachweis einer Communication ihrer Lumina unter einander lässt sich aber am uninjicirten Präparate mit Sicherheit nicht liefern. Denn das blosses Zusammenstossen zweier einfacher oder doppelter Zellreihen beweist natürlich nicht ein Einmünden oder Entspringen der einen aus der anderen, da es den Einwand nicht ausschliesst, dass an der Stelle des Zusammenstosses eine Umbiegung dieses oder jenes in eine ober- oder unterhalb des Schnittes gelegene Ebene stattfindet. Die Schwierigkeit, ja die Unmöglichkeit, an dem hier allein in Betracht kommenden Längsschnitt der Kanäle mit Sicherheit die Lumina zu unterscheiden, wird aber durch deren Injection bedeutend verringert, ja völlig beseitigt. Denn am Injectionspräparat habe auch ich häufig Bilder gesehen, welche sich, selbst der strengsten Kritik gegenüber, nicht anders deuten liessen, als durch die Annahme eines directen Ursprunges der kleineren (neugebildeten) Gallenkanälchen aus den grösseren (normalen).

Die eben entwickelten Gründe sind natürlich auch maassgebend bei der Entscheidung der Frage, ob die neugebildeten Gallenkanäle sich einfach ramificiren, oder durch Anastomosen unter einander zusammenhängen. Ersteres wurde von mir, Letzteres von J. Schmidt (a. a. O. S. 23) behauptet. Seiner Angabe nach sieht man am nicht injicirten Präparat vielfach eine Menge feiner Kanälchen oft ganz deutlich in Form von Netzen anastomosiren, so deutlich, dass an eine Verwechslung mit Kanälen, die in verschiedenen Ebenen liegen, garnicht gedacht werden könne. Im Injectionspräparate nahm sich, wie er weiterhin hervorhebt, die Sache freilich etwas anders aus. Zwar beobachtete Schmidt auch in ihm Anastomosen, sie waren aber „auffallend seltener, als er erwartete“.

Von einer Berechtigung zu diesen Angaben habe ich mich trotz wiederholter Prüfung nicht, wenigstens nicht mit einwandfreier Sicherheit überzeugen können. Was man an nicht injicir-

ten Präparaten von Anastomosen und Netzen der Gallenkanälchen zu sehen glaubt, hat keinen Werth, weil es, wie ich oben des Weiteren begründet habe, unmöglich ist, an denselben anastomosirende Lumina mit Sicherheit zu unterscheiden. Am Injectionspräparat aber wird man bei fortgesetzter Untersuchung ebenfalls constatiren können, dass die „Anastomosen“ mit der Abnahme der Dicke des Schnittes immer spärlicher werden, um verhältnissmässig früh ganz zu verschwinden, und dass es sich bei mancher, als Anastomose erscheinenden Verbindung nur um eine Kreuzung oder Berührung von in verschiedenen Richtungen verlaufenden Kanälchen handelt. Indessen gebe ich zu, dass Täuschungen hier ebenfalls schwer zu vermeiden sind, und dass es daher unzulässig ist, ein Vorkommen von Anastomosen kategorisch zu verneinen.

Nicht minder wichtig, als die Frage nach der Ausmündung der neugebildeten Gallenkanäle, ist die nach ihrem Ursprung. Denn ihre Bedeutung als gallenabführende Kanäle gewinnen sie erst durch den Nachweis ihres Zusammenhanges mit den grossen Gallenwegen einer- und mit den Gallencapillaren andererseits. Hängen sie mit den letzteren nicht zusammen, wie dies z. B. beim primären Leberkrebs der Fall ist, bei welchem ebenfalls sehr zahlreiche, aber blind endigende Gallenkanäle neugebildet werden, so sind sie für die Abscheidung der in dem noch erhaltenen Leberparenchym bei der Cirrhose gebildeten Galle natürlich werthlos. Für das Verständniss des Baues und der Function der cirrhotischen Leber ist daher ein sicherer Beweis dieses Zusammenhanges besonders wünschenswerth. An der cirrhotischen Potatorenleber ist derselbe aus naheliegenden Gründen nicht zu liefern. Zwar sieht man in ihr oft genug die Kanälchen bis an den Rand oder in die Substanz eines benachbarten Acinus vordringen, um sich dort zu verlieren, aber dies hat für ihre Bedeutung als Galle abführende Wege wenig oder nichts zu sagen. J. Schmidt (a. a. O. S. 26, 27) glaubt ganz deutlich gesehen zu haben, wie die Kanälchen direct auf eine Leberzellenreihe zulaufen, so dass letztere nur die Fortsetzung des Gallenganges darstellt, der sich durch das Auftreten von Leberzellen „plötzlich erweitert“. Indessen bedarf es wohl kaum der Erwähnung, dass solche Bilder, namentlich wenn sie an

Schnittpräparaten gewonnen sind, für die Demonstration eines Zusammenhanges zwischen dem se- und excretorischen Apparat der Leber nichts beweisen, da dieser Zusammenhang für jeden Sachkenner nur dann als erwiesen angesehen werden kann, wenn es gelingt, eine Communication des Lumens neugebildeter Gallenkanäle mit Gallencapillaren sicher festzustellen<sup>1)</sup>. Da dieser Nachweis sich aber nur an Präparaten mit injicirten Gallencapillaren erbringen lässt, so ist er an der cirrhotischen Potatorenleber unmöglich, weil bekanntlich in ihr, wie in der menschlichen Leber überhaupt, zu der Zeit, wo sie für die Injection verwandt werden kann, die Gallencapillaren durch post-mortale Imbibitions- und Macerationsvorgänge bereits unwegsam oder unkenntlich geworden sind. Um frische cirrhotische Lebern für die Injection verwenden zu können, bleibt daher nichts übrig, als dieselben bei Thieren künstlich zu erzeugen, zu welchem Zweck bekanntlich eine längere Anwendung von Phosphor in kleinen Dosen besonders geeignet ist.

G. Wegner (dieses Archiv Bd. 55, S. 18, 44), dem wir die ersten Erfahrungen über das Auftreten der Lebercirrhose nach längerer Anwendung kleiner Dosen Phosphor bei Kaninchen, Katzen und Hunden verdanken, verabreichte das Gift in Pillenform, bei halbwüchsigen Kaninchen zu 0,00015 =  $1\frac{1}{2}$  Decimilligramm pro die<sup>2)</sup>. Ausgewachsene Kaninchen erhielten 3 Decimilligramm, und in allen Fällen wurde, wenn die Versuche sich über Monate ausdehnten, langsam bis auf etwa das Doppelte der Dosis gestiegen. Weit grössere Dosen, nemlich 0,003 g Phosphor in Mandelöl, verwandte Aufrecht (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 23, S. 333) auf einmal, und zwar mittelst subcutaner Application bei Kaninchen. Er wiederholte die Injection, so lange die Thiere am Leben blieben, von acht zu acht Tagen, doch starben die meisten (13 von 21) schon nach einmaliger Einspritzung. Ziegler und Obolensky (Ziegler und Nauwerck, Beitr. z. path. Anat. und Physiol. Bd. 2, S. 293 ff.) experimentirten an Hunden und Kaninchen, wandten

1) Auch die Abbildung bei Orth (Lehrb. d. spec. path. Anat. S. 934) scheint mir diesen Zusammenhang nicht zu erweisen.

2) Vgl. über die Dosis Kassowitz, die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7. S. 41.

den Phosphor in Pillen oder subcutan in Oel an, und verabreichten bei Hunden täglich 0,0015—0,003 g, bei Kaninchen 0,00075—0,002 g, ebenfalls täglich oder je den zweiten Tag. Einem Kaninchen wurden auch grössere Dosen, nemlich 0,0045 und 0,006 g gereicht, jedoch in Pausen von vier bis fünf Tagen. Krönig (a. a. O. S. 512) experimentirte an Hunden. Er verabreichte täglich 0,001—0,00316 g Phosphor in einer Lösung von Alkohol und Glycerin, oder die gleiche Menge Phosphor als Oel in Gelatinekapselfn. Ich selbst habe in den Jahren 1883 bis 1886 einer grossen Zahl von Kaninchen zwecks Production cirrhotischer Lebern zwei bis drei Monate lang und länger Phosphor verabreicht, und zwar in Pillenform nach der Wegner'schen Vorschrift. Die tägliche Dosis schwankte in meinen Versuchen sehr bedeutend, im Allgemeinen zwischen  $1\frac{1}{2}$  Decimilligramm<sup>1)</sup> und  $1\frac{1}{2}$  mg. Es wurde mit derselben gestiegen oder herabgegangen, je nach dem anscheinenden Gesundheitszustand der Thiere, häufig wurde auch Tage lang ganz pausirt.

Die grossen Differenzen in der Dosirung und die Verschiedenheit der Form, in welcher der Phosphor in den eben aufgezählten Untersuchungen verabreicht wurde, deuten schon auf die quantitative Inconstanz seiner Wirkung. Diese erklärt sich zum Theil aus der Unhaltbarkeit der benutzten Präparate (Pillen und Oel), in denen der Phosphor nicht genügend vor Verdunstung geschützt ist, zum Theil, wenigstens bei Kaninchen, aus der bei ihnen zwar in der Regel bedeutenden, immerhin jedoch gewisse, nicht unerhebliche Unterschiede zeigenden Anfüllung des Magens mit Futter, wodurch die Auflösung der Pillen, die Resorption des Giftes und auf diese Weise, wie auch wohl noch aus anderen Ursachen, seine Wirkung modificirt werden kann. So geschieht es, dass nicht nur verschiedene Thiere sehr differente Mengen vertragen, sondern dass oft genug auch bei demselben Thier in den Wirkungen gleicher Dosen grosse Schwankungen hervortreten.

Da für meine Injectionen nur die Lebern frisch getödteter Thiere verwendbar waren, viele von den Kaninchen aber uner-

<sup>1)</sup> Die Angabe auf S. 35 in der Dissertation von Dinkler (Ueber Bindegewebs- und Gallengangsneubildung in der Leber etc. Halle 1887) beruht auf einem Druckfehler. Es muss statt 0,00075 heissen 0,00015.

wartet zu Grunde gingen, so wurde die Zahl der zur Untersuchung geeigneten Präparate kleiner, als ich gewünscht hatte, und schmolz noch mehr zusammen, da in manchen Fällen die Leberveränderungen, auch bei den absichtlich getödteten Thieren, selbst nach Monate langer Phosphorfütterung für meinen Zweck nicht genügend entwickelt waren, oder auch die Injectionen nicht immer befriedigend ausfielen. Schliesslich blieben aber doch noch fünf Lebern übrig, welche alle Ansprüche erfüllten, und somit der im Nachstehenden zu gebenden Schilderung grundlegend gemacht werden konnten.

Eine Leberveränderung zu erzielen von anscheinend so exquisit cirrhotischer Beschaffenheit, wie sie von Wegner (a. a. O. S. 19, Taf. III. Fig. 1) beschrieben und abgebildet wird, ist mir niemals gelungen, und andere Beobachter (Ziegler und Obolensky und Krönig) sind hierin nicht glücklicher gewesen. Indessen waren doch in vielen Fällen auch bei frisch getödteten Thieren Veränderungen erkennbar, aus denen sich schon sofort bei der Section und ohne mikroskopische Untersuchung das Bestehen einer Cirrhose mit Sicherheit ergab. Es fand sich dann in der Bauchhöhle Transsudat bis zu 150 g und darüber, von klarer, farbloser Beschaffenheit und nach der Entleerung sofort in grossem Umfang gerinnend. Ferner war die Milz in der Regel etwas vergrössert und blutreich. Die Leber aber hatte in den bestentwickelten Fällen neben einer etwas anämischen Beschaffenheit eine derbere Consistenz und eine deutlich höckrige Oberfläche. Doch erreichten die einzelnen Granula niemals eine so erhebliche Grösse, wie auf der Wegner'schen Abbildung. Vielmehr besaßen sie durchweg nur den Umfang eines Leberacinus und waren auch, wie schon die makroskopische, noch bestimmter aber die mikroskopische Untersuchung erkennen liess, nichts Anderes als Acini, die anscheinend durch das zwischen ihnen neugebildete Gewebe über die Oberfläche der Leber hervorgedrängt waren.

Zum Zwecke der Injection wurden die Thiere meistens durch Nackenstich getödtet, und die Leber durch Eröffnung des rechten Herzens oder der unteren Hohlvene möglichst anämisch gemacht. Unmittelbar darauf wurde die Injection in den D. choledochus mit der Spritze ausgeführt, und zwar verwandte

ich lösliches Berlinerblau mit etwas Glycerin. Die gleich nach der Injection zerschnittene Leber kam sofort in absoluten Alkohol und blieb darin bis zu ihrer Erhärtung. Die Stücke wurden entweder in toto mit Alauncarmin gefärbt und dann in der Regel in Paraffin eingebettet, oder sie wurden ungefärbt in Celloidin eingeschlossen und erst in einzelnen Schnitten, entweder ebenfalls mit Alauncarmin oder mit Hämatoxylin und Eosin tingirt. Sämmtliche Befunde wurden an injicirten Kaninchenlebern von normaler Beschaffenheit einer vergleichenden Nachprüfung unterzogen.

Schon bei ganz schwacher Vergrößerung<sup>1)</sup> (ca. 30) treten zwischen den Acinis Züge neugebildeten Gewebes hervor, welche dieselben entweder vollständig einschliessen oder nur theilweise umgeben, immer aber die Dimensionen der normalen interacinosen Gewebsanhäufungen weit übertreffen. Ihre Breite ist ziemlich verschieden und mag im Ganzen zwischen 0,5 und 1,5 mm schwanken. Sie grenzen sich gegen die Acini nicht scharf ab, sondern gehen in deren Substanz mehr allmählich über und bestehen aus einem bindegewebigen Stroma, welches Blutgefässe und Gallenkanäle, hin und wieder auch einige atrophische Leberzellen, einschliesst, und an einzelnen Stellen ziemlich dicht, an anderen wenig oder auch gar nicht von Leukocyten durchsetzt ist.

Die in diesen Zügen befindlichen Gallenkanälchen sind ungemein zahlreich, sehr viel zahlreicher, als sie in der normalen Leber zwischen den Acinis vorkommen, und bilden ein, namentlich an etwas dickeren Schnitten deutlich erkennbares Netzwerk. Ihr Breitendurchmesser differirt erheblich (etwa 6—15  $\mu$ ), oft schon innerhalb kurzer Strecken. Ihr Verlauf ist bald mehr gestreckt oder schwach wellig, häufiger gekrümmt in Gestalt flacher oder stark convexer Bögen, die zuweilen, entsprechend der Abgangsstelle eines Seitenastes, winklige Knickungen zeigen. Die weiteren Kanälchen liegen vorwiegend in den inneren, die engeren mehr in den äusseren Abschnitten der interlobulären Gewebszüge. Sie lösen sich schliesslich in Gallencapillaren auf, oder richtiger, sie gehen aus diesen hervor, aber meistens nicht direct, oder so, dass die Gallencapillare sich unmittelbar an das Epithel tragende Kanälchen anschliesse, sondern vielmehr in

<sup>1)</sup> Vergl. zu der nachfolgenden Schilderung Taf. VII. Fig. 1 u. 2.

der Weise, dass sich zwischen dieser und jenem noch ein ebenfalls epithelfreier Röhrenabschnitt einschiebt, welcher ganz das Asehen einer Gallencapillare hat, nur eine viel bedeutendere Weite besitzt, und auch nicht mehr, wie die Epithel tragenden Abschnitte des Kanälchens, in neugebildetem Bindegewebe liegt, sondern überall von Leberzellen umgeben und begrenzt ist (Fig. 1 u. 2, a).

Bis auf diesen weiteren, die Verbindung zwischen den neugebildeten Kanälchen und den Gallencapillaren bildenden Röhrenabschnitt sind die Kanälchen mit einer einfachen Epithellage (Fig. 2, b) ausgekleidet. Diese besteht aus etwas abgeplatteten Zellen mit ovalen Kernen, deren Längsdurchmesser in der Längsrichtung des Kanälchens liegt. In den engeren Kanälchen sind Zellen und Kerne kleiner, namentlich auch niedriger als in den weiteren. Die Kerne färben sich intensiver als diejenigen der Leberzellen und sind im Allgemeinen auch kleiner als diese. Ihre Breite beträgt etwa  $5 \mu$ , ihre Länge etwa  $9 \mu$ . Auf Querschnitten erscheinen sie rund.

Von der Entstehungsgeschichte dieser Kanälchen lässt sich mit Sicherheit zunächst so viel angeben, dass es sich bei ihnen wirklich um in gewissem Sinne neue Gebilde handelt, nicht etwa, wie Krönig (a. a. O. S. 522), wenigstens für einen Theil derselben annimmt, und Cornil schon früher (Arch. de physiol. norm. et path. 1874, p. 270) von allen glaubte, um präformirte intralobuläre Kanäle, welche eben nur in Folge der Atrophie der sie umgebenden Leberzellen deutlicher zum Vorschein gekommen seien. Zu einer derartigen Vorstellung kann man nur durch die Untersuchung nicht injicirter Präparate gelangen, während der Vergleich von Schnitten aus normalen und cirrhotischen, vom D. choledochus aus injicirten Kaninchenlebern den ganz unzweideutigen Beweis liefert, dass in diesen letzteren die Menge der interacinösen Gallenkanälchen eine sehr viel grössere ist (Fig. 1), und dass somit schon aus diesem Grunde ein Theil derselben neugebildet sein muss. Andere Beobachter (E. Wagner, Klebs, Kiener und Kelsch, Posner, zum Theil auch Krönig) haben versucht, die Kanälchen als umgewandelte Leberzellenschläuche aufzufassen, indem sie von ihrem Epithel annahmen, dass es aus veränderten Leberzellen bestände. Auf die

dagegen sprechenden Gründe habe ich bereits früher (dieses Archiv Bd. 80, S. 431) hingewiesen, und möchte hier nur noch wiederholen, dass die Epithelien der Kanälchen mit Leberzellen durchaus keine Aehnlichkeit haben. Sie sind kleiner, namentlich in den engeren Kanälchen sehr viel kleiner als diese, ihre Gestalt ist stets länglich, etwas abgeplattet, und ihre Kerne sind nicht rund, sondern oval und färben sich auch stärker als diejenigen der Leberzellen.

Die unverkennbare Aehnlichkeit oder vollständige UeberEinstimmung dieser Epithelien mit denjenigen der grösseren, offenbar normalen Gallenkanäle weist vielmehr deutlich genug auf ihre Herkunft aus diesen hin, und man würde, in weiterer Berücksichtigung des Umstandes, dass die neugebildeten Kanälchen mit den grossen normalen Gallenwegen in offener Verbindung stehen, immerhin eine Berechtigung zu der Annahme statuiren dürfen, dass jene durch Sprossung aus diesen hervorgehen, wenn nicht andererseits ihre Verbindung mit den Gallencapillaren des Acinus sich mit dieser Annahme schwer vereinigen liesse. Denn, auch abgesehen davon, dass es bis jetzt noch nicht möglich war, sprossenartige Fortsätze der Gallenkanäle bei diesen Vorgängen mit Sicherheit nachzuweisen, bleibt es immerhin schwer verständlich, wie durch eine solche Sprosse die vorher bereits aufgehobene Communication zwischen der Gallencapillare und den grossen Gallenwegen wiederhergestellt werden kann, oder mit andern Worten, wie die Sprossen dazu kommen sollen, sich gerade mit den von ihrem Excretionsapparate abgeschnittenen Gallencapillaren in Verbindung zu setzen. Injectionspräparate von Lebern mit Phosphorcirrhose weisen vielmehr darauf hin, dass eine solche Trennung der Gallencapillaren von den grösseren Gallenwegen bei der Entwicklung des Processes überhaupt nicht eintritt, sondern dass die ersteren mit den letzteren während seines ganzen Verlaufes in dauernder, ununterbrochener Verbindung bleiben, um sich allmählich in ächte, epitheltragende Gallenkanälchen umzuwandeln.

Für die Alkoholecirrhose hat Friedländer (Ueber Epithelwucherung und Krebs, S. 48) bereits auf die Möglichkeit eines derartigen Vorganges hingewiesen und die Vermuthung ausgesprochen, „dass mit der Atrophie der Leberzellen eine Dilatation

des sie umspinnenden Netzes der Gallencapillaren stattgefunden habe, und dass in die dilatirten Kanäle hinein das Epithel gewuchert sei“. Die Phosphorcirrhose der Kaninchenleber aber zeigt Verhältnisse, welche diese Vorstellung so bestimmt illustriren, dass sie an ihrer thatsächlichen Richtigkeit kaum einen Zweifel aufkommen lassen. Das Vorkommen weiterer, epithelfreier Röhrenabschnitte in derselben, welche die Verbindung zwischen den Gallencapillaren und den epitheltragenden Gallenkanälchen vermitteln, habe ich schon erwähnt. Diese weiteren Abschnitte können, zum Theil auch in Berücksichtigung des Umstandes, dass sie von Leberzellen unmittelbar umgeben und begrenzt sind, nur als erweiterte Gallencapillaren aufgefasst werden. Denkt man sich nun, dass die Epithelbekleidung der direct mit ihnen zusammenhängenden Gallenkanälchen in eben diese dilatirten Gallencapillaren hineinwuchert, so ist das „neugebildete Gallenkanälchen“ fertig. Ein solches Vorwuchern geschieht aber, soweit wenigstens meine Beobachtungen reichen, erst, wenn an die Stelle der die erweiterten Gallencapillaren umschliessenden Leberzellen neugebildetes Bindegewebe getreten ist, dann aber auch immer. Denn einerseits finden sich epitheltragende dilatirte Gallencapillaren oder, was dasselbe bedeuten würde, neugebildete Gallenkanälchen nicht im Inneren der noch intacten Acini, andererseits kommen dilatirte Gallencapillaren ohne Epithel nicht in dem neugebildeten interacinösen Bindegewebe vor<sup>1)</sup>. Die neugebildeten Gallenkanäle würden daher nur insoweit als neugebildete anzusehen sein, als es sich bei ihnen um neugebildetes, aus den normalen Gallenkanälchen vorgewuchertes Epithel handelt, während sie im Uebrigen als erweiterte Gallencapillaren aufgefasst werden müssten.

Das den Gallenkanälchen und interacinösen Blutgefässen als Stroma dienende neoplastische Bindegewebe (Fig. 2) besteht aus einer fibrillären Grundsubstanz mit spindligen oder sternförmigen Zellen, welche sich zum Theil um die Gallenkanäle gruppieren, zum Theil an den Verlauf von Blutgefässen anschliessen.

<sup>1)</sup> Nach Krönig (a. a. O. S. 522) sollen Gallengangneubildungen auch unabhängig von Bindegewebswucherungen vorkommen, was aber, wenn es richtig ist, für die Auffassung des Entwicklungsprozesses derselben im Ganzen keine Bedeutung haben würde.

Zeit und Ursache der Entwicklung dieses Bindegewebes sind controvers. Ich bin von Anfang an dafür eingetreten, dass die Genese desselben insofern eine secundäre ist, als degenerative Veränderungen in den Parenchymzellen der Leber ihr vorangehen und sie bedingen. Diese Ansicht halte ich, trotz mancher Widersprüche, welche sie im Lauf der Jahre erfahren hat, auch heute noch für die richtige, ja für die allein mögliche. Ich will versuchen, sie nochmals im Anschluss an meine und Anderer neuere Erfahrungen des Weiteren zu begründen.

Alle Beobachter stimmen darin überein, dass der Phosphor in grösseren wie in kleineren, längere Zeit hindurch verabreichten Dosen Veränderungen der Leberzellen hervorruft. Dieselben wurden und werden gewöhnlich als Verfettungen bezeichnet, und bald einfach als fettige Infiltrationen, bald als sogenannte fettige Metamorphosen aufgefasst. Erst die neuere Zeit hat gelehrt, dass sie viel zu mannichfaltig und complicirt sind, um den Vorstellungen zu entsprechen, welche man mit der Bezeichnung der fettigen Infiltration und Degeneration zu verbinden pflegt. In manchen Fällen ist, wie namentlich von Ziegler und Obolensky hervorgehoben wird, und wie ich bestätigen kann, die Menge des Fettes in den Leberzellen sogar sehr gering und auf wenige Zellen beschränkt. Die genannten Autoren, vor ihnen schon Aufrecht, ferner Dinkler, der seine Untersuchungen auf meine Veranlassung vornahm, und ebenso Krönig, haben sodann nach subacuter und chronischer Phosphorvergiftung eine ganze Anzahl von Veränderungen der Leberzellen und ihrer Kerne beobachtet. Sie bestanden in Atrophie oder Vergrösserung, körniger Entartung und selbst völligem Zerfall der Zellen, Vacuolenbildung im Protoplasma oder in den Kernen, Atrophie, Deformation oder Zerfall der Kerne mit Zerstreuung des Chromatins im Protoplasma in Form kleiner Kügelchen, verringerter oder gänzlich aufgehobener, zuweilen auch gesteigerter Tingirbarkeit der Kerne, oder completem Untergang derselben.

Am eingehendsten hat Stolnikow (*Arch. f. Anat. und Physiol. Supplembd.* 1887) die Veränderungen der Leberzellen nach Phosphorvergiftung bei Fröschen untersucht. Seiner Beschreibung nach sind sie äusserst verwickelter Natur und in der Bedeutung ihres Details schwer zu beurtheilen. Jedenfalls aber

führen sie schliesslich zur Degeneration der Zellen und auch zu deren Untergang.

Es fragt sich nun, ob diese, nicht nur bei der acuten, sondern auch bei der chronischen Phosphorvergiftung constant auftretende und bei der letzteren mit Wucherungen des interacinösen Bindegewebes verbundene Degeneration der Leberzellen als Ursache oder als Folge eben dieser Bindegewebsneubildung aufzufassen, oder ob jeder der beiden Vorgänge, Zelldegeneration und Bindegewebsneubildung, als ein für sich und unabhängig von dem anderen entstehender anzusehen ist. Wegner hat sich (a. a. O. S. 19) für die Abhängigkeit der Zelldegeneration von der Bindegewebsneubildung ausgesprochen, und zwar mit so grosser Unbefangenheit, dass es den Eindruck macht, als seien ihm die anderen Möglichkeiten überhaupt nicht in den Sinn gekommen. Er hebt (S. 43) mit Entschiedenheit hervor, dass der Phosphor in grossen Dosen destruirend auf die Parenchymzellen der Leber wirke, in kleinen Dosen aber einen Reiz auf das interstitielle Gewebe derselben ausübe, „der sich nicht nach der degenerativen, sondern wesentlich nach der formativen Richtung hin entwickele“.

Dem gegenüber hat Aufrecht (a. a. O. S. 332) für die Phosphorcirrhose zuerst bestimmt darauf hingewiesen, dass es irrthümlich sei, eine qualitative Differenz in der Wirkung kleinerer und grösserer Dosen des Phosphors auf die Leber anzunehmen, und dass man die Proliferation des interstitiellen Gewebes nicht etwa als das Product fortdauernder Phosphoreinwirkung, sondern als Reaction auf die Erkrankung der zelligen Elemente ansehen müsse. Dieser Auffassung, welche von mir bereits seit langer Zeit, und zwar nicht allein für die Phosphorcirrhose, sondern auch für die Alkoholecirrhose vertreten wird, hat sich in Betreff der ersteren neuerdings auch Krönig (a. a. O. S. 42) angeschlossen. Zwar erregt ihre Anwendbarkeit auf die chronische Intoxication ihm einige Bedenken. Er findet jedoch, dass die Zellnekrosen nicht das Product einer Verlegung oder Einengung der Capillarbahn seitens des neugebildeten Bindegewebes sein können, da, nach einem von ihm angestellten Versuch, die Gefässe derselben, trotz ausgedehnter Zelldegeneration für Injectionsmasse durchgängig waren, und gelangt nun, unter

Anlehnung an Aufrecht, zu dem Schluss, dass die Bindegewebsentwicklung eine Folge der Zellnekrose sei, da es kein Gift gebe, welches ein Gewebe dem Untergange zuführe und zu gleicher Zeit ein anderes zu abnormem Wachsthum anrege. Zur weiteren Befestigung dieser Ansicht von dem primären Auftreten der Zelldegeneration und der consecutiven Proliferation des Bindegewebes, weist Krönig noch auf die Leber eines Hundes hin, der in  $3\frac{1}{2}$  Wochen im Ganzen 0,02 g Phosphor erhalten hatte. In dieser Leber war die in verschiedenen Stadien begriffene Zellnekrose auf das Deutlichste erkennbar, während sich von interstitieller Wucherung „meist noch gar nichts“ erkennen liess. Dieser Mittheilung kann ich, nach meinen Beobachtungen an Kaninchenlebern, hinzufügen, dass die Degeneration der Parenchymzellen bei der chronischen Phosphorintoxication anscheinend ebenso regelmässig, wenn auch natürlich weit weniger intensiv und ausgebreitet hervortritt, als bei der acuten und subacuten Vergiftung, während die Bindegewebsentwicklung bei jener bald in bedeutendem Umfange, bald nur in leichter Andeutung oder überhaupt nicht mit Sicherheit erkennbar ist.

Lässt sich auf diese Weise eine erfreuliche Uebereinstimmung zwischen Aufrecht, mir und Krönig in Betreff des zeitlichen Ablaufes der Vorgänge bei der Entwicklung der Phosphorcirrhose wenigstens insoweit constatiren, als diese Vorgänge in Zellnekrose und Bindegewebsneubildung bestehen, so ist dies freilich bei der Auffassung von der Entstehungsgeschichte der Alkoholcirrhose noch keineswegs der Fall. Die hierüber angestellten Experimentaluntersuchungen sind nicht sehr zahlreich. Bereits 1873 hat Cl. Bernard an die Pariser Akademie über die Ergebnisse von Versuchen berichtet, welche damals von Zénon Pupier vorgenommen, durch diesen aber erst vor Kurzem (*Action des boissons dites spiritueuses sur le foie. Arch. de Physiol. Mai 1888*) mitgetheilt worden sind. Die Experimente bestanden in der prolongirten Anwendung von Absinthlikör, Weisswein, Rothwein und Alkohol bei Hühnern und Kaninchen und führten zu dem auf den ersten Blick allerdings auffällig erscheinenden Ergebniss, dass die Wirkungen dieser Mittel auf die Leber anscheinend nicht übereinstimmten. Nach einzelnen (Absinthlikör) wurde bindegewebige Hepatitis, nach anderen (Roth-

wein) eine Vergrößerung der Leberzellen, mit Einlagerung von Körnchen und Fetttröpfchen, beobachtet, nach anderen (Weisswein, Alcohol absol.) eine Atrophie der Leberzellen mit Cirrhose. Obwohl diese Beobachtungen eine einheitliche Erklärung nahe legen, hat ihr Autor es doch vorgezogen, bei derselben von verschiedenen Gesichtspunkten auszugehen, und z. B. die nach Absinthlikör auftretende Cirrhose als eine primäre Bindegewebshyperplasie aufzufassen, welche die Zellen erdrücke, die Cirrhose nach Weisswein dagegen als eine secundäre, durch eine vorausgehende Zellenatrophie bedingte Veränderung anzusehen. Dagegen haben Straus und Blocq (*Étude expérimentale sur la cirrhose alcoolique du foie; Arch. de Physiol. norm. et path. Octb. 1887*) bei der Deutung der Ergebnisse ihrer Versuche einen einheitlichen Gesichtspunkt festgehalten. Sie fanden nach einer bis zu 7 Monaten fortgesetzten, anfangs selteneren, später täglichen Application grösserer Mengen von Alkohol bei Kaninchen eine zellige Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes mit Uebergreifen auf die Acini und fassen diese Hyperplasie als eine primäre Veränderung auf. In einem Referat, über diese Beobachtungen und deren Deutung bemerkt Weigert (*Fortschr. d. Med. 1888, No. VIII, S. 303*): „Sollten nicht an den Stellen, die jetzt Rundzellen einnehmen, früher Leberzellen gelegen haben, welche durch den Alkohol zu Grunde gegangen und verschwunden sind? Dann würde dieses den primären Prozess, und die „Reizung“ der Glisson'schen Kapsel einen rein reparativen Vorgang darstellen, wie er für die chronisch-interstitiellen Prozesse dem Referenten am plausibelsten erscheinen würde. Die Abbildungen sprechen gar nicht gegen diese Auffassung.“

Krönig hat sich (a. a. O. S. 47) über die Genese der Alkoholcirrhose in Uebereinstimmung mit Orth (a. a. O. S. 943) dahin geäußert, dass es sich bei ihr um primäre Veränderungen des Interstitialgewebes handele. Dies muss um so mehr befremden, als beide Autoren für die Phosphorcirrhose die Degeneration der Parenchymzellen als die primäre, und die Bindegewebswucherung als die secundäre, erst durch jene bedingte Veränderung ansehen. Beide heben als wichtigste Stütze für ihre Behauptung hervor, dass es Fälle von Alkoholcirrhose gebe, in denen zwar deutliche Bindegewebswucherung aber keine Zell-

nekrose vorhanden sei. Zwecks erneuter Prüfung dieser Frage habe ich in meinem Laboratorium von einem geübten und zuverlässigen Untersucher (Cand. Hartung) 31 theils frische, theils ältere Präparate ebenso vieler Fälle von Alkoholecirrhose genau durchforschen lassen und die gewonnenen Resultate selbst einer sorgfältigen Controle unterzogen. Ich war nicht im Stande, auch nur einen einzigen Fall zu constatiren, in dem nicht Veränderungen im Protoplasma oder in den Kernen, oder in jedem dieser Zellbestandtheile entweder schon auf den ersten Blick, oder doch bei genauer Untersuchung, namentlich mit starken Systemen, hervorgetreten wären. Die beobachteten Veränderungen waren folgende: 1) Einfache körnige Trübung des Protoplasmas mit stärkerer oder schwächerer Fettanhäufung, zuweilen durch den ganzen Acinus verbreitet, häufiger auf die Peripherie, in seltenen Fällen auf das Centrum beschränkt. 2) Die Zellenoberfläche unregelmässig rauh bei gleichzeitiger, oft sehr erheblicher Verminderung des Protoplasmas und deutlich körniger, zuweilen auch fettiger Beschaffenheit desselben. 3) Einfache Vergrößerung der Zellen oder Atrophie derselben mit Uebergang in kernlose Schollen. 4) Vergrößerung, Verkleinerung, vollständiges Fehlen oder Deformation der Kerne; bei der letzteren erschienen sie länglich, unregelmässig eckig, eingeschnürt, zum Theil homogen, mit Vacuolen versehen, oder sehr zahlreiche Kernkörperchen enthaltend.

Orth scheint für seine Annahme von der primären Bindegewebswucherung bei der Alkoholecirrhose einen besonderen Werth auf frische, erst im Beginn der Entwicklung befindliche Fälle zu legen. Denn er sagt (a. a. O. S. 943), dass „man oft genug mikroskopische Präparate zu Gesicht bekomme, bei denen zwar frische Bindegewebswucherung, aber keine Spur von Zellveränderung vorhanden ist“. Ich hatte noch vor wenigen Monaten Gelegenheit, einen kurz vorher secirten Fall von Potatorenleber mit geringfügiger interstitieller Bindegewebshyperplasie zu untersuchen. Die Parenchymzellen zeigten, theils in den peripherischen, theils in den centralen Abschnitten der Acini, theils durchweg zahlreiche Fetttröpfchen, und waren körnig getrübt. Ihre Kerne erschienen, namentlich in den Randzonen, hie und da vergrößert, und enthielten zum Theil sehr zahlreiche Kernkörperchen. Der-

artige Befunde möchten doch geeignet sein, die auch sonst noch mehrfach festgehaltene Orth-Krönig'sche Ansicht zu erschüttern, um so mehr, als für solche Fälle, in denen auch die genaueste Untersuchung eine Veränderung an den Parenchymzellen nicht nachzuweisen vermag, die Möglichkeit eines vor und während der Bindegewebsneubildung erfolgten Unterganges dieser Zellen mit nachfolgender Resorption zugestanden werden muss. Es kommt hinzu, dass exacte Experimentaluntersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die feineren Structurverhältnisse in den Leberzellen bei Thieren bis jetzt noch fehlen, und dass sicherlich bei manchen sogenannten fettigen Infiltrationen, wie sie bei Potatoren bekanntlich zu den häufigsten Veränderungen gehören, Protoplasma und Kern nicht bloß einfach verdrängt, sondern auch oft genug in ihrer Function und Ernährung gestört, ja geradezu degenerirt sind.

Wenn man aber auch die Beschaffenheit der Leberzellen bei der Alkoholcirrhose als einen noch nicht hinreichend aufgeklärten Factor ganz ausser Rechnung setzt, so wird man doch zugestehen müssen, dass zwischen ihr und der Phosphorcirrhose wesentliche Unterschiede in Betreff ihres feineren Baues nicht vorliegen.

Zwar hat sich bei der Alkoholcirrhose des Menschen ein directer Nachweis von dem Zusammenhang zwischen Gallencapillaren und neugebildeten Gallengängen bis jetzt mit Sicherheit nicht liefern lassen. Ein solcher Zusammenhang besteht aber unzweifelhaft. Denn auf keine andere Weise als durch die Annahme seiner Existenz erklärt sich das bei der Alkoholcirrhose so gewöhnliche Fehlen des Icterus und die damit zusammenhängende ungehinderte oder doch nur mässig beschränkte Ausscheidung von Galle in die grossen Gallenwege und den Darm, wie sie thatsächlich bei derselben die Regel ist<sup>1)</sup>.

Nun aber anzunehmen, dass diese Verbindung zwischen Gallencapillaren und neugebildeten Gallenkanälen bei der Alkoholcirrhose wesentlich verschieden von derjenigen sei, wie wir sie bei der Phosphorcirrhose auch in ihren Detailverhältnissen kennen, dazu liegt um so weniger ein Grund vor, als die neu-

<sup>1)</sup> Vgl. Cruveilhier, Anat. path. Livrais. XII. Planche I. — Th. Thierfelder, Die Krankheiten der Leber in Ziemssen's Handb. Bd. VIII. Abth. I. S. 173.

gebildeten Gallenkanäle in beiden Formen der Cirrhose ganz unter einander übereinstimmen.

Ich halte mich daher nach wie vor zu der Annahme berechtigt, dass Alkohol- und Phosphorcirrhose nicht nur histologisch, sondern auch genetisch im Wesentlichen gleichbedeutend sind, wodurch natürlich die Möglichkeit von Differenzen in Einzelheiten, etwa in den die Degeneration der Leberzellen zusammensetzenden Vorgängen, nicht ausgeschlossen wird.

Die Frage nach der Entstehungsweise des im Anschluss an den Untergang der Parenchymzellen in der cirrhotischen Leber zur Entwicklung kommenden Bindegewebes habe ich schon früher in der Weise beantwortet, dass es sich bei ihr um den Ausdruck einer demarkirenden Entzündung handele. Später (Tagebl. d. Magdeb. Naturforschervers.) äusserte ich mich dahin, dass bei diesem Vorgang eine „eigentliche“ Entzündung nicht vorzukommen scheine, da von Hyperämie, Exsudation und Austritt farbloser Blutkörperchen nichts wahrzunehmen sei. Krönig (a. a. O. S. 505) findet in meinen beiden Aeusserungen einen Widerspruch, welcher indessen in der Verschiedenheit der Vorstellungen, die man mit dem Worte „Entzündung“ verbindet, seine sehr einfache Lösung findet. Hier wie überall kommt es nicht auf Namen an, sondern auf Thatsachen. Ob man gewisse, auf „Reize“ eintretende Neubildungsvorgänge als entzündliche zu bezeichnen habe oder nicht, ist überhaupt nicht nach objectiven Gründen, sondern lediglich nach dem Geschmack des Einzelnen zu entscheiden. Spricht man doch auch jetzt noch oft genug von exsudativen und productiven Entzündungen.

Den mechanischen Grund für diesen, an die Nekrose der Leberzellen sich anschliessenden entzündlichen oder, wenn man lieber will, neoplastischen Prozess des Bindegewebes in zweifelloser Klarheit zu entschleiern, ist bis jetzt freilich ebenso wenig möglich gewesen, wie bei den vielen, an die verschiedensten Krankheitsvorgänge sich anschliessenden sequestrirenden, incapsulirenden und narbenbildenden Formen der Bindegewebswucherung, mit welchen er nach meinem Dafürhalten in dieselbe Kategorie gestellt werden muss.

Gewiss aber liegt es nahe, zur Erklärung aller dieser Vorgänge auf die Theorie von Thiersch (Pitha und Billroth Chirurgie

Bd. I. S. 534) über die Wundheilung zu recurriren und, im Anschluss an sie, die durch den Untergang oder die regressive Metamorphose der Leberzellen bedingte Aufhebung oder Verringerung des Druckes auf das angrenzende Bindegewebe als die Entfernung einer Schranke aufzufassen, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen das dauernd zur Proliferation disponirte Nachbargewebe an einer, die „normalen“ Grenzen überschreitenden Entwicklung hindert. Eine solche Verringerung des Druckes seitens der degenerirenden Leberzellen auf die von ihnen eingeschlossenen Gallencapillaren würde dann auch die Erweiterung der letzteren erklären, wie sie ihrer Umwandlung in epitheltragende Gallenkanälchen nach meinen Untersuchungen voraufgeht. Und das Hineinwuchern der Epithelzellen in sie würde endlich aus dem Umstande erklärt werden können, dass diese in den dilatirten Gallencapillaren nicht auf den ihrem dauernden Proliferationsstreben entgegentretenden Widerstand stossen, welchen die Gallencapillaren in ihrer normalen Weite auf sie ausüben.

Freilich ist es nicht zu verkennen, dass ein derartiger mechanischer Erklärungsversuch der zur Lebercirrhose führenden Entwicklungsvorgänge an einiger Unsicherheit leidet. Doch lässt sich die Genese dieser Veränderungen in ihrem zeitlichen Verlauf und ohne Rücksicht auf ihren mechanischen Zusammenhang, schon jetzt so darstellen, wie sie nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse nicht nur für die Phosphor- und Alkoholcirrhose, sondern auch höchst wahrscheinlich für die Cirrhosen aus anderen Ursachen, und namentlich auch, *mutatis mutandis*, für die sogenannte acute Atrophie der Leber Anspruch auf Gültigkeit hat. Danach würde der ganze Entwicklungsvorgang sich folgendermaassen gestalten:

Unter dem, sei es directen, sei es durch das primär veränderte Blut vermittelten Einfluss des Phosphors, des Alkohols und einer Anzahl anderer, hier nicht im Einzelnen zu erwähnender Bedingungen entstehen zunächst degenerative, häufig zur Nekrose führende Veränderungen der Leberzellen. Das inter-, zum Theil auch das intraacinöse Bindegewebe wächst in den durch ihren Untergang frei werdenden Raum hinein, oder auch, wie so häufig bei seinen reactiven Hyperplasien, über denselben

hinaus. Bei dieser, den Verlust an Leberzellen der Masse nach bald nur deckenden, bald erheblich überschreitenden oder auch hinter ihm zurückbleibenden Bindegewebsneubildung bleiben die Gallencapillaren erhalten. Aber bevor sie noch von dem wuchernden Bindegewebe erreicht werden, erweitern sich die in dessen Nachbarschaft, nahe an seinem Proliferationsrande gelegenen erheblich, um dann, sobald sie vom Bindegewebe umwachsen sind, eine durch Proliferation aus dem Epithel der normalen Gallenkanäle hervorgehende Zellenbekleidung zu erhalten. So entstehen die vielbesprochenen neugebildeten Gallenkanäle, und so geschieht es, dass die Verbindung der grösseren Gallenwege mit den Gallencapillaren in dem noch erhaltenen Theil des Acinus keinen Augenblick unterbrochen, vielmehr eine im Ganzen ungestörte Ausscheidung der noch gebildeten Galle ermöglicht und das Auftreten eines Icterus verhütet wird.

Eine von den interacinösen Arterienzweigen aus erfolgende reichliche Gefässneubildung ist schon im Beginn der Bindegewebswucherung nachweisbar und spielt bei ihr offenbar dieselbe Rolle, wie die Blutgefässentwicklung bei der Bildung des Granulationsgewebes überhaupt. Später wird die Zahl und die Weite dieser von der Arterie aus bekanntlich leicht injicirbaren Gefässe in dem allmählich grössere Dimensionen annehmenden Bindegewebe und auch in der Serosa der Leber eine sehr bedeutende. Sie treten, wie dies jetzt allgemein und mit Recht angenommen wird, vicariirend für die in ihren Verzweigungen mehr und mehr untergehende Pfortader ein. Den in der Subserosa und auch innerhalb der Leber im neugebildeten Bindegewebe sich entwickelnden Lymphgefässen darf man wohl eine die Resorption des Peritonäaltranssudates unterstützende Thätigkeit beimessen.

Alle diese Neubildungs- und Umgestaltungsvorgänge, zu denen auch noch jene bekannten, bei der Lebercirrhose so häufig beobachteten Dilatationen der Verbindungswege zwischen Pfortader und Körpervenen gerechnet werden müssen, tragen den Charakter der Anpassung an die in der Leber durch die Primärerkrankung und deren unmittelbare Folgen herbeigeführten Störungen und Defecte deutlich genug an der Stirn. Sie verhüten die schweren Folgen, welche jene Primärerkrankungen, wenn sie ohne reactive

Veränderungen verliefen, nothwendig für den Organismus haben mussten, und liefern somit ein neues Beispiel für die zahlreichen, nicht allein in der Reconvalescenz, sondern auch schon im Verlauf der Krankheiten selbst auftretenden Vorgänge, in welchen der (sit venia verbo) Selbsterhaltungszweck des Organismus nicht zu verkennen ist<sup>1)</sup>. Eigentlich regenerative Prozesse, welche im Allgemeinen für derartige Ausgleichungen bekanntlich ungemein wichtig sind, spielen bei diesen Anpassungsvorgängen in der Leber eine nur untergeordnete Rolle, denn die Proliferation von Leberzellen, wie sie namentlich von Dinkler (a. a. O. S. 40) aus dem durch ihn constatirten Vorkommen von Mitosen in den Kernen derselben bei der Phosphorcirrhose erkannt wurde, kommt hier für die Erhaltung der Function des geschädigten Organes kaum in Betracht. Wohl aber liegt in der Entwicklung eines Systems zahlreicher arterieller Capillaren und neugebildeter Gallengänge der Ausdruck einer, zum Theil durch compensatorische Hyperplasie, vermittelten, formativen Accommodation, welche die Thätigkeit der Leberzellen und die Abscheidung von Galle auch dann noch ermöglicht, wenn die Zufuhr des Pfortaderblutes bereits erheblich beschränkt oder ganz aufgehoben ist, und die Acini schon von breiten Bindegewebszügen umschlossen sind.

Ich darf daher zum Schluss meiner Untersuchungen deren allgemeines Ergebniss in dem nachstehenden, vor vier Jahren zuerst von mir formulirten Satze nochmals zusammenfassen: „Es ist das, was man gewöhnlich als Lebercirrhose bezeichnet, genau genommen nicht der Krankheitsvorgang, sondern vielmehr der Ausdruck eines secundären, reactiven, ja salutären Prozesses, welcher die nachtheiligen Wirkungen des primären Vorganges zwar nicht ganz zu beseitigen, aber doch einzuschränken und zu verzögern vermag.“

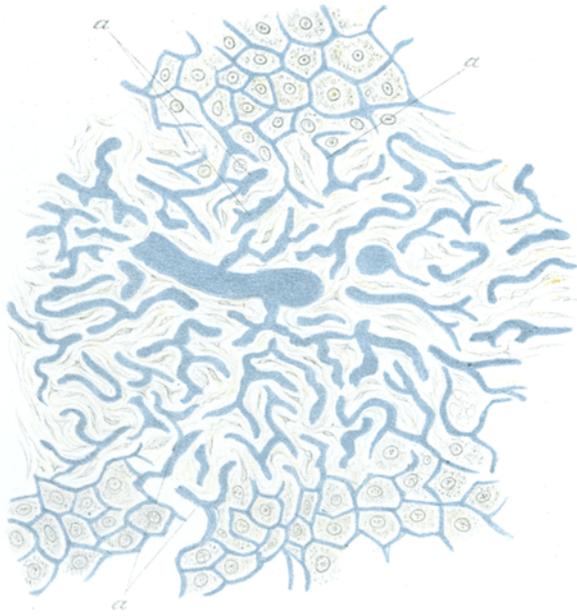
### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel VII.

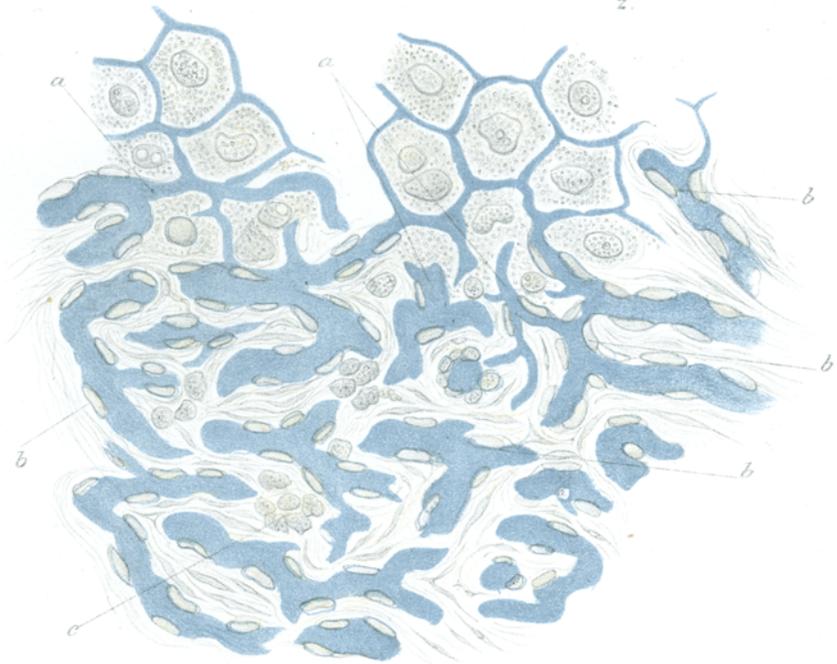
Fig. 1. Aus einem Zuge neugebildeten interacinösen Gewebes mit anstossenden Theilen der Acini, von einer Kaninchenleber nach chronischer

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu Th. Ackermann, Mechanismus und Darwinismus in der Pathologie. Halle 1884. S. 15.

1.



2.



Phosphorvergiftung. Der Gewebszug ist etwa 6mal so breit wie normal und enthält eine grosse Zahl neugebildeter, zum Theil in dilatirte Gallencapillaren übergehender, blau injicirter Gallenkanäle (a). Hartn. System 4, Ocular 3, Tubus ausgezogen.

Fig. 2. Randpartie eines Zuges neugebildeten interacinösen Gewebes aus demselben Präparate wie Fig. 1. a. Dilatirte Gallencapillaren mit in sie mündenden neugebildeten Gallenkanälen. b. Epithel der neugebildeten Gallenkanäle. c. Leukocyten. Die Kerne in den anstossenden Leberzellen zum Theil etwas deformirt. Hartn. System 10, Imm. Ocular 3, Tubus eingeschoben.

### XIII.

## Ueber einen congenitalen behaarten Rachenpolypen.

Von Dr. med. Richard Otto in Dorpat.

Die Thatsache, dass gewisse Beobachtungen nicht selten gruppenweise in die Erscheinung treten, macht sich auch neuerdings auf dem casuistischen Gebiet des congenitalen behaarten Rachenpolypen geltend. Kaum hatte K. Schuchardt<sup>1)</sup> im Jahre 1884 seinen Tumor veröffentlicht und durch die für seine Entstehung herangezogene Deutung das lebhafteste Interesse für die Sache geweckt ist in der Literatur bereits eine weitere schöne Beobachtung dieser Art von Seiten Arnold's<sup>2)</sup> erschienen.

Innerhalb dieser Zeitspanne von kaum 4 Jahren liegt aber noch ein dritter Fall. Es ist dies ein von mir am Ende des Jahres 1885 beobachteter Tumor, der, wie wir später sehen werden eine ganz besondere Analogie mit dem Arnold'schen aufweist und die Veranlassung gegeben hat zu der in Folgendem gelieferten Zusammenstellung einer Reihe hierher gehöriger Geschwülste. Trotz dieser verhältnissmässig raschen Aufeinander-

<sup>1)</sup> Dr. Karl Schuchardt, Ein behaarter Rachenpolyp (parasitäre Doppelmissbildung). Centralbl. f. Chirurg. No. 41. 1884.

<sup>2)</sup> Prof. Dr. Jul. Arnold, Ueber behaarte Polypen der Rachen-Mundhöhle und deren Stellung zu den Teratomen. Dieses Archiv Bd. 111. 1888.