

## XXI.

**Ueber das Verhalten der degenerativen und progressiven Vorgänge in der Leber bei Arsenikvergiftung.**

(Aus dem Pathologischen Institut zu Heidelberg.)

Von Dr. M. Wolkow aus Petersburg.

## 1.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche bei Vergiftung mit Arsenik in der Leber zu Stande kommen, woselbst bekanntlich, sowie in den Nieren die stärkste Anhäufung des Arseniks stattfindet, sind wiederholt einem mehr oder weniger eingehenden Studium unterworfen worden. Man hat bei verschiedenen Thiergattungen acute und chronische Vergiftungen ausgeführt, um insbesondere die durch das Arsenik hervorgerufenen degenerativen Veränderungen der Leberzellen zu untersuchen. Neuerdings ist aber auch den regeneratorischen Prozessen, welche sich neben den degenerativen abspielen, Aufmerksamkeit zugewendet worden. Damit ist die Frage in ein neues Stadium getreten; denn es handelt sich nicht nur um die Feststellung der Thatsache, ob eine regenerative Neubildung vorkommt oder nicht, sondern auch um das Studium der Theilungsscheinungen und deren Beziehung nicht nur zu den regenerativen, sondern auch zu den degenerativen Vorgängen. Von diesem Standpunkt ausgehend, übernahm ich auf Veranlassung des Herrn Geh.-Rath Arnold die Wiederholung der vor 3 Jahren von Ziegler und Obolonsky veröffentlichten Versuche.

Bevor ich zu deren Darlegung übergehe, scheint es mir erforderlich, die Angaben derjenigen Autoren, welche sich mit dieser Frage beschäftigten, kurz anzuführen.

Wie bemerkt, werden in den älteren Arbeiten ausschliesslich die Entartungsvorgänge in den Leberzellen berücksichtigt. Auf Grund seiner an Kaninchen angestellten Versuche kam

Saikowsky<sup>1)</sup> zum Schlusse, dass durch die Arsenikvergiftung constant eine Verfettung der Leberzellen hervorgerufen werde; in der Mitte eines jeden Acinus werden die Zellen von grösseren und kleineren Fetttröpfchen angefüllt. Die Fettquantität, welche man aus der Leber der mit Arsenik (6—8 Tage) vergifteten Kaninchen erhält, sei bedeutender, als in Fällen von Vergiftung mit Phosphor. In chronischen Fällen sollen die Leberzellen atrophisch und vollkommen fettlos werden.

Dagegen fand Pistorius<sup>2)</sup> die Leber nur selten im Zustande einer exquisiten Fettentartung.

Nach Cornil und Brault<sup>3)</sup> ist die Fettdegeneration der Leberzellen weniger intensiv, weniger constant und weniger regelmässig, als die durch Phosphor hervorgerufene, und betrifft gleichmässig den ganzen Acinus. (Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen angewendet.)

In der im Jahre 1888 erschienenen Arbeit von Ziegler und Obolonsky<sup>4)</sup> wird über das Ergebniss von an 20 Kaninchen und 2 Hunden angestellten Versuchen berichtet. Auf einige Einzelheiten dieser Arbeit gehen wir später ausführlicher ein; hier will ich nur das Wesentliche derselben in Kürze referiren. Von den Kaninchen gingen 10 spontan ein; die übrigen wurden nach verschiedenen Zeiten getötet, die Gewebsstücke theils in Flemming'schem Säuregemisch, theils in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet.

Was die degenerativen Veränderungen anbetrifft, so fand sich zunächst fast immer eine nur sehr mässige Verfettung der Leberzellen, welche durch das Auftreten kleinsten Fetttröpfchen oder Kugelchen im Protoplasma sich äusserte. In vielen Fällen soll sie die alleinige nachweisbare Veränderung gewesen sein, doch konnten unter nicht näher anzugebenden Bedingungen sich

<sup>1)</sup> Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach inner. Gebrauch von Arsen-, Stibium- und Phosphorpräparaten. (Dieses Archiv Bd. 34. 1865. S. 73.

<sup>2)</sup> Beitr. z. Pathol. d. acuten Arsenikvergiftung. Arch. f. exper. Pathol. XVI.

<sup>3)</sup> Journal de l'anat. et de la physiologie. 1882. 1.

<sup>4)</sup> Experim. Untersuchungen üb. die Wirkung d. Arseniks u. des Phosphors auf die Leber und die Nieren. Ziegler's Beiträge. II. 1888. 293.

noch eine hydropische Schwellung, sowie eine heerdweise auftretende Nekrose einzelner Zellen hinzugesellen. Bei der letzten sind die Kerne schlecht färbbar oder verschwinden ganz; im Protoplasma finden sich oft aus dem Kern übergetretene Chromatinkörper, die Kernmembran ist bald erhalten, bald verschwunden.

Die Wucherungsvorgänge, gekennzeichnet durch die Bildung typischer Kerntheilungsfiguren, kamen an den Leberzellen nur in einem Falle zum Vorschein. Viel häufiger wurden die Mitosen an den Endothelien der Capillaren, an den Zellen des periportalen Bindegewebes und an den Gallengangepithelien beobachtet. Die Wucherung des periportalen Bindegewebes war oft sehr erheblich, namentlich nach längerer Versuchsdauer, und fand sich nicht in gleicher Weise bei jedem Thiere. Ob eine Bildung neuer Gallengänge stattgefunden hatte, darüber soll es recht schwer sein ein sicheres Urtheil zu erlangen. Zeichen eines bestehenden Entzündungszustandes waren meist kaum angedeutet.

Ueber das Verhalten der regressiven und der progressiven Vorgänge äussern sich die Verfasser folgendermaassen: „Die Wucherungsvorgänge lassen weder zeitlich noch örtlich eine bestimmte Abhängigkeit von den Degenerationsprozessen erkennen. Sie treten schon frühzeitig auf, begleiten die Verfettung und kommen, so weit es die Leberzellen betrifft, auch in fetttröpfchenhaltigen Leberzellen zur Beobachtung.“

Daher liegt den Verfassern die Annahme am nächsten, dass die Zellproliferation direct durch kleine Dosen von Arsenik und Phosphor verursacht werden könnte, mit anderen Worten, dass beide Gifte innerhalb der Zellen solche Veränderungen setzen können, welche den Kern zu mitotischer Theilung anregen. „Ob dies durch Veränderungen im Protoplasma oder ob dies durch directe Einwirkung auf die Kerne erreicht wird, ist nicht zu entscheiden.“

Anderer Ansicht ist Podwyssotzky<sup>1)</sup>. Der Verfasser ging von der Idee aus, die Regenerationsfähigkeit der Drüsenzellen nach der auf hämatogenem Wege erreichten Zerstörung einzelner

<sup>1)</sup> Ueber einige noch nicht beschriebene pathol. Veränderungen in der Leber bei acuter Phosphor- und Arsenikvergiftung. Petersburg. medic. Wochenschr. XIII. 1888. 211.

Drüsenelemente zu studiren. Er experimentirte an Meerschweinchen; die Versuchsdauer wechselte von 7 Stunden bis 5—6 Tage; ein Theil der Thiere ging spontan ein.

Es ergab sich zunächst, dass die Thiere oft schon in 6 bis 10 Stunden zu Grunde gingen, wobei in der Leber noch keine Fettmetamorphose auftrat. Der Hauptbefund bestand in kleinen, meist an der Peripherie der Läppchen gelegenen, nekrotischen Heerden. Die Leberzellen, welche zu einem solchen Heerd gehören, präsentirten sich im Zustande „der mehr oder weniger vorgeschriften Coagulationsnekrose“ mit Uebergang in Zerfall. Inmitten ist das Epithel der Gallengänge völlig erhalten. Fettmetamorphose des Lebergewebes erscheint erst am Schluss der ersten 24 Stunden nach Einführung des Giftes; die Leberzellen des nekrotischen Heerde sollen der Fettmetamorphose nicht unterliegen. Die Regenerationsvorgänge werden auf folgende Weise geschildert: Am 3.—6. Tage nach Beginn des Experiments ist der frühere Heerd von allen Seiten durch einen unregelmässigen Streifen getrennt, welcher aus fettig metamorphosirten Leberzellen, weissen Blutkörperchen, Bindegewebzellen und endlich aus neugebildeten Gallenkanälen besteht. In diesem Streifen, sowie in den benachbarten normalen Leberzellen, begegnet man allen Stadien der karyomitotischen Theilung. Demnach soll der nekrotische Heerd als Sequester erscheinen, der in dem umgebenden normalen Gewebe Reizung hervorruft und dasselbe zur Vermehrung seiner zelligen Elemente anregt. Auch die im Centrum der Heerde befindlichen Gallenkanäle dienen als Ausgangspunkte für Vermehrung des Epithels.

Der Verfasser ist der Anschauung, dass bei der hämatogen hervorgerufenen Zerstörung einzelner Theile des Leberparenchysms sich Vorgänge abspielen, welche denen ganz analog sind, die im Verlauf der traumatischen Verletzungen beobachtet werden.

In der neuesten Zeit erschien noch eine Arbeit der italienischen Autoren Gianturco und Stampacchia<sup>1)</sup>. Es wurde an Kaninchen experimentirt; die Thiere gingen nach 1-, 2-, 3-, 7-, 9-, 22- und 53 tägiger Versuchsdauer zu Grunde. Nur in zwei

<sup>1)</sup> Ricerche sulle alterazioni del parenchima epatico nell' avvelenamento arsenicale. Giornale della associazione napoletana di medici e naturalisti. I. 1890. 61.

Fällen wurden einige Leberstücke in Sublimatlösung fixirt, die übrigen wurden in Müller'scher Lösung gehärtet. Die Verfasser beschäftigen sich vorwiegend mit den regressiven Veränderungen, wobei denjenigen des Kernes eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird. Als degenerative Vorgänge erwiesen sich Vacuolisation, Fettdegeneration und Nekrose des Leberparenchym; die Nekrose umfasst Gruppen von 4—5 und mehreren Zellen; diese Heerde werden von der anscheinend normalen Umgebung scharf abgegrenzt und hatten in einem Falle ein bestimmtes räumliches Verhalten — stets an der Peripherie der Acini. Die Nekrose ist viel ausgedehnter, wenn sich dazu Gallenstauung gesellt. In zwei Fällen wurden spärliche Mitosen beobachtet, meist in den Gefässendothelien und in den Epithelzellen der Gallengänge. Die Karyokinese soll nach der Ansicht der Verfasser mehr als ein Versuch zur Regeneration, weniger als ein „progressiver Entzündungsprozess“ (espressione di un processo inflammatario progressivo) zu betrachten sein. Dieselbe Bedeutung hat auch die Neubildung der Gallengänge, welche in einem Falle nachzuweisen war.

Aus dieser Zusammenstellung der bis jetzt über unsere Frage vorliegenden Literatur ergiebt sich, dass die verschiedenen Autoren, sowohl in einzelnen Angaben, insbesondere aber in der Auffassung des ganzen Zusammenhangs der Vorgänge sehr wenig übereinstimmen. Dass unter dem Einflusse der Vergiftung nebst den degenerativen auch die progressiven Vorgänge entstehen können, ist festgestellt, dagegen ist es zweifelhaft, ob die letzteren lediglich als Ausdruck einer regenerativen Thätigkeit des erkrankten Organs oder ob sie als die Folge einer unmittelbaren Einwirkung des Giftes auf die Zellen aufzufassen sind.

## 2.

Zum Object der Versuche wählte ich ausschliesslich Kaninchen, welchen der Arsenik stets in der Form von Fowler'scher Lösung subcutan dargereicht wurde. Kleinere und mittlere Dosen von 0,003 und 0,005 arseniger Säure ertrugen die Thiere stets gut, ohne irgend welche anomalen Erscheinungen darzubieten. Bei Dosen von 0,01—0,02 blieben die Kaninchen nur wenige Tage am Leben. Von den 18 Thieren wurden 9 ge-

tötet. Die Leber wurde dem tief chloroformirten Thiere entnommen; frisch ausgeschnittene Stückchen derselben gelangten sofort in die Fixationsflüssigkeiten. Anders lag die Sache bei den übrigen Thieren, welche in Folge der Vergiftung zu Grunde gingen; hier blieb der Zeitraum zwischen dem Tode und der Section meist unbestimmt (nicht über 12 Stunden), nur im Falle XVII wurde das spontan gestorbene Thier sofort nach dem Tode secirt. Die Präparate wurden auch in diesen Fällen auf dieselbe Weise behandelt. In den meisten Fällen wurden überdies die Präparate frisch untersucht. Eine übersichtliche Zusammenstellung der Versuche unter Angabe der Dauer derselben, der Menge des eingeführten Giftes und der hauptsächlichsten Veränderungen dürfte zweckmässig sein:

No.	Dosis.	Dauer der Vergiftung.	Todesart.	Bemerkungen.
1.	0,005	5 Tage	Getödtet.	Fettdegeneration der Leberzellen. Spärliche Mitosen.
2.	0,01	6	-	Fettdegeneration. Zahlreiche nekrotische Heerde. Viele Mitosen, insbesondere in den Leberzellen; unter diesen einige, welche als Aberrationsformen zu betrachten sind. Beträchtliche Infiltration der Epithelschicht der Gallengänge mit Leukocyten.
3.	0,003	20	-	Sehr erhebliche Entwicklung des periportalen Bindegewebes, sonst keine nachweisbaren Veränderungen.
4.	{ 0,015 0,02 }	2	-	Gestorb. { Ausser den Nekrosen, ähnlich wie im Falle XIV.
5.	0,01	4	-	Zahlreiche, grosse, nekrotische Heerde von regelmässiger Localisation. Spärliche Mitosen im Gefässendothel. Infiltration des Epithels der Gallengänge mit Leukocyten, Desquamation.
6.	0,005	30	-	Getödtet. Ausser der Fettdegeneration keine nachweisbaren Veränderungen. Spärliche Mitosen.
7.	0,01	8	-	Gestorb. Fettdegeneration. Viele mehrkernige Leberzellen. Sehr starke Entzündungerscheinungen in den Gallengängen. Riesenzellen in denselben. Leukocyten massenhaft in den intraacinösen Capillaren.

No.	Dosis.	Dauer der Vergiftung.	Todesart.	Bemerkungen.
8.	0,02	4 Tage	Getödtet.	Nekrotische Heerde verschiedener Grösse. Fettdegeneration. Spärliche Mitosen. Vacuoläre Degeneration der Leberzellen. Mehrkernige Zellen. Angiocholitis.
9.	0,003	40	-	Erhebliche Entwicklung des periportalen Bindegewebes. Keine sonstigen Veränderungen.
10.	0,01	1	-	Gestorb. Junges Thier. Keine Fettdegeneration. Leber sehr blutreich. Angiocholitis.
11.	0,01	4	-	Fettdegeneration und -infiltration. Bildung der ersten Stadien der nekrotischen Heerde. Angiocholitis, Leukocyten in den intraacinösen Capillaren. Bindegewebswucherung.
12.	0,01	2	-	Starke Fettdegeneration. Leukocyten in den intraacinösen Capillaren und in der Epithelschicht der Gallengänge.
13.	0,01	3	-	Sehr ähnliche Befunde, aber in etwas schwächerem Grade.
14.	0,01	4	-	Nekrotische Heerde. Starke Erweiterung der Capillaren, Stauungshyperämie. Ver einzelt hyalin aussehende Zellen. Gleichmässige Fettdegeneration. Angiocholitis.
15.	0,005	30	-	Getödtet. Geringfügige, gleichmässige Fettdegeneration der Leberzellen. Spärliche Mitosen in denselben.
16.	0,003	60	-	Nachweisbare Veränderungen nicht vorhand.
17.	0,005 0,01 0,015 0,02	33 1 1 1	- - - -	Gestorb. Leber ziemlich hyperämisch, gleichmässig entwickelte, aber nicht erhebliche Fettdegeneration der Leberzellen.
18.	0,005	36	-	Getödtet. (Controvers.) Fettdegenerat. in schwächerem Grade, kein anderer nachweisbarer Unterschied von 17.

Es muss hinzugefügt werden, dass die Thiere 3, 6, 9 und 16, sowie andererseits die 15, 17 und 18, von gleichem Wurf waren, die ersten ungefähr 5 Monate alt.

Die Präparate wurden in Alkohol gehärtet, ohne oder nach vorheriger Anwendung der Fixationsflüssigkeiten. Bei der Fixation habe ich Versuche mit verschiedenen Methoden angestellt. Ich verwendete schwächeres oder stärkeres Säuregemisch Flemming's, in einigen Fällen Hermann'sche Platinchlorid-Osmium-

Essigsäurelösung, dann Chromessigsäure, Sublimatlösung in Alkohol oder in 0,6prozentiger Kochsalzlösung. Als beste Methode erwies sich die Behandlung mit Flemming'scher schwächerer Lösung und mit Chromessigsäure, die erstere besonders darum, dass sie auch die Vertheilung der Fettdegeneration parallel mit den progressiven Vorgängen zu beobachten gestattete, obgleich die Durchtränkung der Präparate häufig nicht so vollständig, wie mit der Chromessigsäure, geschah.

Zur Färbung wurden benutzt: Für die in Flemming'schen Gemischen und in der Chromessigsäure fixirten Präparate Hämatoxylin und besonders Safranin nach der ursprünglichen von Flemming angegebenen Methode<sup>1)</sup>). Für die Sublimatpräparate wurde die Anwendung der Biondi-Heidenhain'schen Färbung versucht, ohne besondere Erfolge zu erzielen. Die alkoholischen Präparate wurden mit Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und Alauncarmin gefärbt.

### 3.

Indem ich zur Darlegung der Resultate meiner Versuche übergehe, muss ich zunächst den Umstand hervorheben, dass in den Fällen der chronischen Einführung der (kleinsten) Dosen von 0,003 keine nachweisbaren Abweichungen von dem normalen Bilde des Lebergewebes, ausser der anscheinenden Wucherung des interstitiellen Bindegewebes in einigen Fällen, zur Beobachtung kamen. Die demnächst anzuführenden Befunde beziehen sich darum auf die Versuche mit grösseren Quantitäten Arseniks. Bei der Darstellung der sehr mannichfaltigen Befunde dürfte es sich empfehlen, regressive, progressive und entzündliche Veränderungen zu unterscheiden. Selbstverständlich soll damit in keiner Hinsicht, namentlich nicht bezüglich des pathologischen Wesens dieser Veränderungen ein Präjudiz geschaffen werden.

I. Die Fettdegeneration der Leberzellen, sowie der Kupffer'schen Sternzellen, kann ich im Einklang mit Ziegler

<sup>1)</sup> Mit der Anwendung der neulich veröffentlichten Hermann'schen und Flemming'schen Färbungsmethoden (Arch. f. mikrosk. Anat. 34, 58; 37, 249 u. 685), welche bei dem Studium der feineren Details der Zelltheilungsvorgänge von grosser Tragweite sind, wurden in meinen Fällen keine bemerkenswerthen Vorzüge erhalten.

und Obolonsky als den häufigsten und am meisten charakteristischen Befund bezeichnen. Mit Ausnahme des einzigen Falles X (acuter Fall, Tod im Laufe eines Tages nach der Einspritzung, junges Kaninchen), kam diese Erscheinung in sämmtlichen Fällen mehr oder weniger deutlich zum Vorschein. Ziemlich schwach war sie in chronischen Fällen XVIII, XV, VI ausgesprochen, besonders auffallend in Fällen XI, XII, XIII, XIV zu beobachten. Das Aussehen der frischen Präparate zeichnete sich durch mehr oder weniger ausgeprägte Trübung und körnige Beschaffenheit der Leberzellen aus; bei der Behandlung mit Essigsäure konnte man sich leicht überzeugen, dass die im Zelleibe gelagerten Körnchen zum grossen Theil aus Fett bestanden. Aber besonders lehrreich waren in dieser Hinsicht die Osmiumsäurepräparate. Die Fetttröpfchen wurden in den Leberzellen meist in einer sehr feinen Vertheilung beobachtet; eine besondere Localisation der verfetteten Leberzellen konnte ich mit Sicherheit nicht nachweisen. An einigen Präparaten war eine mehr centroacinöse Lagerung der dem Anscheine nach etwas mehr verfetteten Zellen zu Stande gekommen. Aber gewöhnlich präsentirten sich alle Theile der Leberläppchen als gleichmässig alterirt. Die Fettdegeneration kommt sowohl in den Zellen zum Vorschein, deren Kerne ganz normal aussehen, als auch in solchen mit degenerirten Kernen; sie tritt sogar in den Zellen auf, deren Kerne in Theilung begriffen sind. Ich war bemüht, festzustellen, ob irgend eine Beziehung zwischen dem Grade der Verfettung der Zelle und dem Reichthum des Kernes an Chromatin stattfinde, kam aber zu negativen Schlüssen.

An den Präparaten des Falles XI war, abgesehen von den feinen Fettpünktchen, auch Einlagerung von grossen Fetttröpfchen im Protoplasma zu beobachten. Diese Erscheinung trat nur in diesem einzigen Falle auf. Ob wir es in diesem Befund mit einer Folge der Arsenikvergiftung zu thun haben, will ich unentschieden lassen.

Wie ich bereits in der Einleitung erwähnt habe, hat man die Verfettung der Leberzellen als charakteristische Erscheinung für die Arsenikvergiftung wiederholt beschrieben; besonders genau wurde sie von Ziegler und Obolonsky geschildert. Bei Phosphorvergiftung tritt die Fettmetamorphose der Leberzellen

bekanntlich in noch viel ausgedehnterem Grade hervor. Sie ist aber keineswegs als eine für diese Formen der Intoxication specifische Erscheinung zu betrachten. So findet man ausgesprochene Fettdegeneration des Leberparenchyms auch bei Einwirkung des Alkohols, wie es z. B. durch neuere Untersuchungen Afanassijew's<sup>1)</sup> und v. Kahlden's<sup>2)</sup> nachgewiesen wurde. In den Versuchen von Afanassijew hat es sich erwiesen, dass bei Einführung von Alkohol durch den Magen die Fettdegeneration das ganze Lebergewebe gleichmässig befällt oder wenigstens einen grossen Flächenraum desselben einnimmt; dagegen kam diese Erscheinung bei der Einspritzung des Alkohols in die V. portae nur heerdweise zur Beobachtung. —

II. Die Bildung nekrotischer Heerde beobachtete ich nur in Fällen, in denen grosse Dosen Arseniks (0,01—0,02) angewendet worden waren, und dabei nicht früher als am 4. Versuchstage. Von den 10 Thieren, welche den Arsenik in solchen Dosen erhielten, fand sich diese Erscheinung bei 4, und zwar in Fällen II, V, VIII und XI. Im Falle XI war die Läsion nur geringfügig, im Falle V besonders stark ausgesprochen; die Dauer der beiden Versuche war dieselbe, 4 Tage. Sehr ausgedehnt waren die nekrotischen Heerde auch im Falle II (6 Tage); im Falle VIII (höchste Dosen von 0,02 4 Tage) bedeutend schwächer. Ein sehr stricker Zusammenhang zwischen der Grösse der Dosis und der Dauer der Vergiftung einerseits und dem Grade der Läsion andererseits lässt sich also nicht nachweisen. Die Heerde waren in jedem einzelnen Falle von sehr wechselnder Grösse, in den Grenzen von 50 bis 400 und mehr Mikromillimeter im längeren Durchmesser; während im Falle XI die Nekrose nur Gruppen von 3—5 Zellen umfasste, trat sie im Falle V häufig in der Form von Streifen auf, welche schon bei schwächsten Vergrösserungen sichtbar wurden. Doch waren die Heerde in meinen Fällen makroskopisch nicht nachweisbar. Am häufigsten hatten sie ovale oder rundliche Form, doch kamen auch, wie gesagt, längere Streifen zum Vorschein, welche zu-

<sup>1)</sup> Zur Pathologie des acuten und chronischen Alcoholismus. Ziegler's Beiträge. VIII. 1890. 443.

<sup>2)</sup> Ueber die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren. Ebendaselbst IX. 1891. 349.

weilen einen beträchtlichen Theil der Peripherie eines Acinus umfassten und offenbar das Resultat eines Zusammenfiessens von zwei oder mehreren Heerden präsentirten. Die Nekrosen kamen auffallend häufig an der Peripherie der Acini vor und stellten sich sogar mit besonderer Vorliebe an denjenigen Theilen der Peripherie ein, wo die benachbarten Acini sich am intimsten berühren. Auch bemerkte ich die Nekrosen in der nächsten Umgebung der interacinösen Gefässe; von diesen Stellen ausgehend, dringen sie in die Acini keilförmig hinein. Wenn man solche nekrotischen Heerde in den ersten Stadien ihres Entstehens verfolgt, so findet man eine Anzahl von Leberzellen, deren Protoplasma eigenthümlich gequollen ist und sich intensiver als das der normalen Zellen mit Carmin oder Hämatoxylin tingirt; die Kerne sind schon mehr oder weniger zusammengezerrt. Die Zellen, welche näher am Centrum des Heerdes liegen, bekommen ein helleres, durchsichtigeres Aussehen; ihre Kerne sind häufig sehr schwach färbar, sogar kaum sichtbar. Betrachtet man die grösseren nekrotischen Heerde, so bemerkt man, dass die Alteration der im Centrum des Heerdes liegenden Zellen einen höheren Grad erreicht hat; viele Zellen fallen vollständig aus und man erhält das Bild, als ob stellenweise nur das Leberstroma übrig geblieben sei. Zwischen den Zellen und mehr nach der Peripherie finden sich manchmal viele Leukocyten. An vielen Zellen sind die Kerne total verschwunden; an einigen ist die Kerngrenze deutlich, aber keine Tinction mehr vorhanden. Es finden sich ferner Zellen, an denen das Chromatin in der Form von kleinen Körnchen über den ganzen Zellleib zerstreut ist, die Kerngrenze kann auch hier zuweilen ziemlich deutlich unterschieden werden. Sehr oft bieten die zum Bestande der Heerde gehörigen Zellen die Erscheinungen einer mehr oder weniger scharf ausgesprochenen Vacuolisation, Bildung heller Lücken von verschiedener Grösse dar. Das Protoplasma mehr peripher gelegener Zellen zeichnet sich zuweilen durch ein homogenes Aussehen aus, zeigt eine starke Tinction mit Carmin und Hämatoxylin; die Kerne sind deformirt, in unregelmässige plumpen Gebilde umgewandelt, zuweilen biscuitförmig zusammengeschnürt. Der Heerd ist zuweilen von der normal aussehenden Umgebung scharf abgegrenzt, manchmal durch einen Zwischen-

raum, welcher aber wohl als Artefact betrachtet werden muss. Es kommen auch viele nekrotischen Heerde vor, an welchen eine derartige Abgrenzung nicht stattfindet und deren Peripherie verschiedene Uebergangsformen zu den normalen Leberzellen darbietet. Es sind meistens kleinere, anscheinend frisch entstandene Heerde.

Giebt es eine gewisse Beziehung zwischen dem Grade und der Ausdehnung der Fettdegeneration und der Bildung solcher nekrotischer Heerde? Ich habe niemals nachweisen können, dass in den Heerden selbst oder in deren nächster Umgebung die Fettdegeneration sich in grösserem Maasse präsentire, als in dem übrigen Lebergewebe. Die Verfettung fehlt auch an vielen Zellen der nekrotischen Heerde nicht, doch ist die Einlagerung der feinen Fetttröpfchen keineswegs auffallend stark ausgesprochen. Ein Zerfall der Zellen mittelst Fettdegeneration lässt sich nicht beobachten.

Bei der Betrachtung der nekrotischen Stellen fällt ferner auf, dass weder ihre nächste Umgebung noch die benachbarten Partien des Lebergewebes überhaupt nachweisbare Zeichen einer Entzündung oder Proliferation zeigen. Es fanden sich nur äusserst spärliche Mitosen an Gefäßendothelien im Falle V. Man erhält den Eindruck, als ob die absterbenden Theile des Lebergewebes keinen bemerkbaren Reiz auf ihre Nachbarschaft ausübten.

Die so eben besprochene wichtige Form der Affection der Leber bei Arsenikvergiftung wurde von verschiedenen Forschern, wie wir schon erwähnt haben, nachgewiesen und am eingehendsten von Podwyssotzky studirt. In seinen Fällen (am Meerschweinchen) beobachtete der genannte Autor die Bildung viel grösserer Heerde, wie es bei mir der Fall war; dieselben waren schon makroskopisch zu unterscheiden; das Centrum eines solchen Heerdes nahm ein Zweig der Pfortader ein, um welchen der Prozess sich nach allen Seiten gleichmässig ausbreitete; zuweilen ergriff der Prozess auch centrale Theile der Leberläppchen. Des Zustandekommens lebhafter Regenerationsvorgänge in den Fällen von Podwyssotzky wurde schon in der Einleitung Erwähnung gethan.

Speciell bei Phosphorvergiftung wurde die Nekrotisirung einzelner Leberzellen und die Bildung nekrotischer Heerde wieder-

holt beschrieben. Von den neuesten Untersuchungen möchte ich auf die Arbeiten von Krönig<sup>1)</sup> und Dinkler<sup>2)</sup> hinweisen. Auch fanden Ziegler und Obolonsky in ihren Versuchen mit Phosphorvergiftung — an den Hunden — innerhalb der Acini zahlreiche bräunlich pigmentirte Heerde, welche in den verschiedensten Gebieten der Läppchen lagen und aus homogen ausschenden Pigmentschollen und Körnern, welche zum Theil zu Klumpen vereinigt waren, — weiter aus Zellen mit ovalen Kernen, aus Zerfallproducten von Kernen und aus Leukocyten bestanden.

Aber dasselbe, was wir bei der Beschreibung der Erscheinungen der Fettmetamorphose erwähnt haben, muss auch hier wiederholt werden. Die heerdweise auftretende Nekrotisirung des Lebergewebes ist für die in Rede stehende Art der Vergiftung keineswegs eine specifische Läsion. Ganz ähnliche Nekrosen wurden auch bei Einwirkung von Alkohol beobachtet. Podwyssotsky<sup>3)</sup> und besonders ausführlich sein Schüler Afanassijew (a. a. O.) beschreiben solche nekrotischen Stellen, welche schon makroskopisch als weissliche Fleckchen in der Leber leicht zu unterscheiden waren. Diese Fleckchen enthielten in ihrem Centrum Zweige der V. portae und erstreckten sich bis an die Peripherie der entsprechenden Läppchen. „Im Gebiete dieser Fleckchen erschienen die Leberzellen im Zustande einer mehr oder weniger ausgesprochenen Coagulationsnecrosis.“ Wie in unseren Fällen erschienen die central gelegenen Zellen der Heerde zerfallen, näher gegen die Peripherie erblickte man zusammen geschrumpfte schwach gefärbte Kerne in einem gequollenen Protoplasma. Dagegen beobachtete Afanassijew an der Peripherie dieser Fleckchen Streifen, welche ausser fettig degenerirten Zellen eine Anzahl runder Elemente, vermehrte Bindegewebszellen und Riesenzellen enthielten.

Wenn der Alkohol in die V. portae hineingespritzt wurde, verursachte die directe Wirkung des Giftes die Bildung nekro-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 110.

<sup>2)</sup> Ueber Bindegewebs- und Gallengangsneubildung in der Leber bei chron. Phosphorvergiftung u. s. w. Diss. Halle 1887.

<sup>3)</sup> Wratsch 1889. No. 3 (russisch). Id., Grundriss der allgemeinen Pathologie. Petersb. 1891. 310 (russisch).

tischer Heerde um die Zweige der V. portae. Die nekrotisierten Zellen erschienen gänzlich zerstört; eine parenchymatöse fettige Degeneration fand aber nicht statt. Nach einiger Zeit erhielt man an der Stelle der Nekrose ächtes Narbenbindegewebe.

Auch bieten eine gewisse Aehnlichkeit mit unseren Befunden die Nekrosen, welche Pick<sup>1)</sup> durch Unterbindung des Ductus choledochus im Lebergewebe der Kaninchen erzeugte. Hier ist die Bildung derselben auch gewissermaasen auf eine Intoxication zurückzuführen. Der Verfasser ist selbst der Ansicht, dass die Gallenstauung nicht das einzige Moment abgebe, welchem die Nekrosen ihre Entstehung verdanken. Das mikroskopische Bild machte den Eindruck, als ob die Leberzellen ausgefallen und blos die Capillaren übrig geblieben wären. Häufig fanden sich selbst Nekrosen, in denen es noch nicht zur Auflösung der Zellen, welche nur ihren Kern verloren hatten, gekommen war; das Protoplasma war dann, je weiter man gegen das Centrum der Heerde geht, desto heller und durchscheinender. In anderen Fällen sah man wieder Plaques, in welchen die Kerne als schwach gefärbte homogene Gebilde sich erhalten haben, während vom Protoplasma nur blasse krümlige Reste geblieben waren. Sehr bald griffen Wucherungsvorgänge im Bindegewebe und in den Gallengängen Platz und bereits am 3. Tage konnte der Verfasser Zeichen einer lebhaften Proliferation beobachten.

Im Bezug auf das Verhalten der Regenerationserscheinungen weichen unsere Befunde von den so eben angeführten Beobachtungen am beträchtlichsten ab.

Ganz ähnliche Zellen wie in den nekrotischen Heerden charakterisiert durch ihr gequollenes, homogen aussehendes, oder mit mehr oder weniger ausgesprochenen hellen Lücken durchsetztes Protoplasma, sowie durch unregelmässig zusammengeschrumpfte Kerne, kommen auch vereinzelt und ohne nachweisbare Gesetzmässigkeit der Localisation vor. Solche Zellen waren in den Fällen II, IV (häufig), V, VIII, XI (selten) und XIV (besonders häufig) zu beobachten. Es handelt sich offenbar um eine Nekrose von minimalster Ausdehnung.

<sup>1)</sup> Zur Kenntniss der Leberveränderungen nach Unterbindung des Duct. choled. Zeitschr. f. Heilkunde. 1890. XI. 117 (Exp. an Kaninchen).

Stellenweise fanden sich auch Zellen, welche bei anscheinend normalem Verhalten des Protoplasmas durch ausgesprochene Degeneration der Kerne ausgezeichnet waren. Wie in vielen Zellen der nekrotischen Heerde war das Chromatin innerhalb der selben in Form kleiner Pünktchen, Körnchen oder Stäbchen, welche zuweilen undeutlich an Theilungssegmente erinnerten, über den ganzen Zellleib zerstreut. Die Kerngrenze war an einigen Zellen sichtbar, an vielen nicht mehr vorhanden. Es kamen Fälle vor, wo es schwer zu unterscheiden war, ob es sich um abnorm verlaufende Theilungsvorgänge, oder um nucleäre Degeneration handelte. Auch diesen Erscheinungen war keine besondere örtliche Anordnung zuzuschreiben. Am häufigsten kamen sie im Falle II vor. —

III. Mitosen wurden in dem kleineren Theile der Fälle und dabei meist in sehr spärlicher Anzahl beobachtet. Das lässt sich möglicherweise einerseits dadurch erklären, dass eine beträchtliche Menge der Thiere, wie es oben erwähnt wurde, spontan eingingen. Die zwischen dem Tode und der Section verlaufene Zeit blieb meist unbestimmt. Es ist ja festgestellt, dass die Mitosen im Laufe der Zeit nach dem Tode des Thieres Veränderungen in ihrer Zahl und Form eingehen können. Es sei auf die neuesten Untersuchungen von Schenck<sup>1)</sup> und Ribbert<sup>2)</sup> hingewiesen, welche die postmortalen Veränderungen der Kerntheilungsfiguren genau verfolgt und nachgewiesen haben, dass die Mitosen um so besser fixirt werden, je früher sie in die Lösungen kommen, und dass sie um so undeutlicher und weniger zahlreich werden, je später sie in Fixationsflüssigkeiten gelangen. Dieselbe Erscheinung erstreckt sich auch auf die Fragmentirungsfiguren, deren Anzahl nach Hess<sup>3)</sup> ebenfalls in Folge der postmortalen Veränderungen abnimmt. Deshalb werden wir auch von Schlüssen über den Typus der in solchen Fällen spärlich auftretenden Mitosen Abstand nehmen.

Eine zweite Reihe der Fälle hat mit den vorangegangenen

<sup>1)</sup> Ueber Conservirung von Kerntheilungsfiguren. Diss. Bonn 1890.

<sup>2)</sup> Zur Conservirung der Kerntheilungsfiguren. Centralbl. d. allg. Pathologie. 1890. 665.

<sup>3)</sup> Ueber Vermehrungs- und Zerfallsorgänge an den grossen Zellen in der Milz. Ziegler's Beiträge. VIII. 1890. 238.

den Umstand gemein, dass sich darin auch äusserst spärliche, oft sich der Beobachtung ganz entziehende Mitosen zeigen. Hierher gehören die chronischen Fälle der Vergiftung mit kleinen Dosen (0,003), von welchen wir schon erwähnt haben, dass sie so gut wie gar keine Abweichungen von der Norm zeigen.

Schliessen wir diese Fälle aus, so verfügen wir über die Fälle I, VI, XV, XVII, XVIII (mittlere Dosen) und II und VII (starke Dosen); darauf bezieht sich die folgende Beschreibung. In den Fällen XVII und XVIII waren die Mitosen sehr spärlich (kein Unterschied bezüglich der Mitosen in beiden Fällen, trotz der Modification des Versuches im Falle XVII, wo während der 3 letzten Tage grosse Dosen angewendet wurden); in den Fällen VI, VIII, XV und besonders I kamen sie häufiger vor, doch am häufigsten traten sie im Falle II auf. Da die Mitosen in Fällen I, VI, VIII und XV meist typisch verlaufen und einige anscheinend abweichende Formen den des Falles II ganz ähnlich sind, so möchte ich mich mit einer genaueren Beschreibung der Bilder in dem Falle II begnügen.

Der Fall II bezieht sich auf ein Kaninchen, welches tägliche Dosen von 0,01 erhielt und am 6. Tage der Vergiftung, da es sich im Zustande einer auffallenden Kraftabnahme befand, getötet wurde. Die Leber zeigt eine sehr ausgedehnte Fettdegeneration und zahlreiche Nekrosen von wechselnder Grösse. Auf dem ganzen Bereich der Leberläppchen kommen hie und da viele Kerntheilungsfiguren zum Vorschein. Im Gegensatz mit den Befunden Ziegler's und Obolonsky's werden dieselben vorwiegend in den Leberzellen beobachtet; auch treten einige Mitosen in Endothelzellen der Gefässe auf. Die Zellen, welche Mitosen besitzen, sind etwas grösser wie die übrigen (20  $\mu$  und mehr im Durchmesser), ihr Protoplasma ist mehr hell und durchscheinend, die Kernfigur meist von einem lichten Hofe umgeben. Dabei finden sich im Protoplasma nicht selten die kleinsten Fetttröpfchen. Die Mitosen beobachtete ich stets in einkernigen Zellen. Zu den nekrotischen Heerden stehen die Mitosen in gar keiner Beziehung, sogar kommen sie selten in deren Umgebung zu Stande; überhaupt konnte kein bestimmtes räumliches Verhalten der Kerntheilungsfiguren nachgewiesen werden.

Die Mehrzahl der Kerntheilungsfiguren hat ein typisches Aus-

sehen, sie befinden sich meist in Stadien der Knäuelform oder des Sternes, sehr selten zeigt sich die Form der Tochtersterne in den Leberzellen. Deutliche Zelltheilung zu sehen, ist mir nie gelungen.

Nebst den typischen Formen kommen einige Mitosen zur Beobachtung, welche mehr oder weniger bedeutende Abweichungen von der normalen Gestalt zeigen. Die Abweichungen bestehen zunächst und sehr häufig in Aberration einzelner Chromatinabschnitte, welche in Form von Segmenten, oder unregelmässigen Stäbchen und Klümpchen in der Nähe oder auch fern von der Theilungsfigur liegen. Zuweilen besteht die ganze Chromatinfigur aus solchen Chromatinbrocken, welche in der Richtung der Zellaxe in einer oder mehreren Linien angeordnet sind. Zwischen einzelnen Chromatinklümppchen gelingt es zuweilen Verbindungsfäden zu verfolgen, häufig liegen sie auch frei im Zellleibe. Es gibt ferner Formen, wo sich in der Mitte der Zelle eine grössere Anhäufung von Chromatin findet, um welche man vereinzelt und unregelmässig liegende Segmente bemerken kann. Es kommen Zellen vor, von welchen es sehr schwer zu sagen wäre, ob es sich bei ihnen um Kerntheilungen, oder um degenerative Veränderungen des Kernes handelt. Die Menge des Chromatins ist entschieden vermehrt, aber das Chromatingebilde liegt unregelmässig im Protoplasma, die Kerngrenze ist bald vorhanden, bald verschwunden; nach der Beschaffenheit des Protoplasma kann man auch nicht sicher urtheilen, da auch ganz typische Kerntheilungsfiguren zuweilen in wenig durchscheinendem Protoplasma, auch ohne lichten Hof auftreten, und umgekehrt unzweifelhaft degenerirte Kerne in einem hell und durchscheinend ausschenden Protoplasma liegen. Die aberrirten Formen zeigen ebensowenig wie die typischen eine bestimmte Localisation.

Es ist vielleicht auf keinem Gebiete so schwer Wirklichkeit von Kunstproducten zu unterscheiden, wie auf dem Gebiete der Zelltheilung; daher ist eine möglichst genaue Controle erforderlich. Trotz der strengsten Reserve konnte ich diese atypischen Kerntheilungsbilder nicht als Artefacte betrachten; zur Berechtigung der Annahme möchte ich darauf hinweisen, dass die Leberstücke stets sofort nach der Section fixirt wurden; dass

ganz ähnliche Bilder an den Präparaten aus verschiedenen Fixationsflüssigkeiten (Flemming'sches Gemisch, Chromessigsäure, Sublimat) zum Vorschein kamen; dass die Mitosen im Gefäßendothel stets ganz typisches Aussehen hatten.

Diese wenig zahlreichen abweichenden Mitosen erinnern sehr an die von Schottländer<sup>1)</sup> unter den Erscheinungen der atypischen Kerntheilung beschriebenen Formen. Schottländer beobachtete ebenfalls Chromatinsegmente von einem eigenthümlichen plumpen Bau, abnormer Schrumpfung, auch verirrte Fadensegmente. Von unregelmässigen „Verklumpungen des Chromatins mit Zusammenlaufen in homogene Tropfen“ äussert sich Hansemann<sup>2)</sup>, dass er sich nicht überzeugen konnte, dass es sich um Theilungsfiguren handelt. In der Abhandlung von Ströbe<sup>3)</sup> habe ich Abbildungen gefunden, welche den von mir beobachteten Bildern äusserst ähnlich sind. Von diesen Formen spricht Ströbe, dass er dabei keine Veränderungen zu sehen bekam, die man im Sinne einer fortschreitenden Entwicklung hätte deuten können. „Vielmehr erhält man eher den Eindruck, als ob man einen misslungenen Versuch überstarker Production von Chromatin vor sich habe, welcher schliesslich in regressive Vorgänge ausläuft.“

Während diese Autoren ihre Beobachtungen über die abweichenden Kerntheilungsfiguren an anderen Objecten gemacht hatten, bekamen Ziegler und Obolonsky stets typische Mitosen in der Leber bei Arsenikvergiftung zu sehen. Es muss bemerkt werden, dass die letzten Verfasser Mitosen in den Leberzellen nur in einem Falle und dabei ganz vereinzelt beobachteten. Bei Phosphorvergiftung fand Dinkler (a. a. O.) eine Anzahl blasser Leberzellen, die eine schwache Körnelung und spärlich eingestreute, intensiv gefärbte hie und da noch fadige Chromatinbröckel erkennen liessen. Der Autor ist der Auffassung, dass es sich um in der Karyokinese befindliche Leberzellen handelt, welche durch die weitere Einwirkung des Phos-

<sup>1)</sup> Ueber Kern- und Zelltheilungsvorgänge in dem Endothel der entzündeten Hornhaut. Archiv f. mikrosk. Anat. 31. 1887. 426.

<sup>2)</sup> Ueber pathologische Mitosen. Dieses Archiv Bd. 123 S. 356. 1891.

<sup>3)</sup> Ueber Kerntheilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten und im Knochenmark. Ziegler's Beiträge. VII. 1890. 341.

phors mitten in der Bethätigung ihrer formativen Energie der Nekrose verfielen.

Beim Studium der Proliferationsvorgänge muss auch der amitotischen Theilung<sup>1)</sup> Aufmerksamkeit geschenkt werden, weil bei der Zellvermehrung auch die Amitose unbedingt eine grosse Rolle spielt. An meinen Objecten konnten die Vorgänge directer Theilung mit Sicherheit niemals constatirt werden.

Ich suchte stets die Menge und die Beschaffenheit zweikerniger Zellen zu verfolgen, aber es war mir nicht gelungen die Vorgänge der Bildung derselben zu beobachten. Bezuglich der Menge derselben konnte ich nicht die feste Ueberzeugung gewinnen, dass die zweikernigen Leberzellen bei Arsenikvergiftung häufiger vorkommen, als in der normalen Kaninchenleber. In einigen Fällen schien es, als ob die zweikernigen Zellen in etwas grösserer Anzahl wie normal auftraten, doch sehr auffallend war der Unterschied keineswegs. In dieser Beziehung weichen meine Befunde von denjenigen von Ziegler und Obołonsky ab. Kein bestimmtes räumliches Verhalten dieser Zellen war nachzuweisen.

In den Fällen II, VIII und besonders VII kamen auch vielkernige Leberzellen zur Beobachtung. Die Vorgänge der Bildung dieser überhaupt sehr seltenen Zellen, sowie deren Beziehung zu den degenerativen Erscheinungen konnten nicht bestimmt werden.

Beim Studium der Leberzellen bezüglich der Menge und Anordnung des Chromatins fanden sich in verschiedenen Fällen, besonders im Falle II, Zellen, in denen das Chromatin, dessen Menge unzweifelhaft bedeutend zugenommen hatte, eine eigenthümliche ringförmige Anordnung besass. Die Beschaffenheit des Protoplasmas dieser Zellen erinnerte an diejenige der in Kerntheilung begriffenen Zellen. Einige von diesen Kernfiguren hatten grosse Ähnlichkeit mit den Bildern der indirekten Fragmentierung; ihre Anzahl war sehr gering, so dass ich von den Schlüssen im Bezug darauf Abstand nehmen muss.

Dass in der Nachbarschaft der nekrotischen Heerde die Riesenzellen bei Arsenikvergiftung nicht zum Vorschein kommen,

<sup>1)</sup> Vergl. bei Flemming, Ueber Zelltheilung. Verhandl. d. anatom. Gesellschaft, V. Versamml. zu München. 1891.

in dieser Beziehung schliessen sich meine Beobachtungen denen von Podwyssotzky<sup>1)</sup> an. In dem Nichtvorhandensein der Riesenzellen sieht Podwyssotzky einen wichtigen Unterschied des pathologischen Bildes der Leber bei Arsenikvergiftung von dem Bilde, welches bei Einwirkung von Alkohol beobachtet wird. Ich fand im Falle VII, wo die nekrotischen Heerde nicht entwickelt wurden, einige, sehr seltene typische Riesenzellen theils im Lumen der Gallengänge, theils auch zwischen den Leberzellen.

Entzündliche Vorgänge fanden sich ziemlich häufig an den Gallengängen. In den Fällen II, V, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV, XVII, XVIII und besonders stark im Falle VII zeigte sich die Epithelschicht der grösseren Gallengänge mit Leukocyten durchsetzt; manchmal war es dabei zur Desquamation des Epithels gekommen. Das ist auch eine Erscheinung, welche bei verschiedenen Intoxicationen in der Leber beobachtet wurde, z. B. von Ziegler und Obolonsky bei Arsenikvergiftung, von Afanassijew (in sehr hohem Grade) nach der Wirkung des Alkohols (a. a. O.).

In den Fällen XI, XII, XIII, XIV und am auffallendsten im Falle VII fanden sich die Leukocyten sehr reichlich in den intraaciniösen Capillaren. Im Falle VII war deren Anhäufung überaus massenhaft.

An einigen Präparaten wurden grosse Bindegewebswucherungen mit Gallengangsbildung beobachtet. Es war aber gar keine Regelmässigkeit in dem Vorkommen und der Ausdehnung dieser Wucherungen im Bezug auf Dosen und Versuchsdauer nachweisbar. So fanden sich diese Erscheinungen in sehr hohem Grade in den Fällen III und IV — bei chronischer Anwendung der kleinen Dosen von 0,003 — und dagegen in Fällen XV, XVII, XVIII (chronischer Vergiftung mit Dosen von 0,005) gar nicht, sowie in der Mehrzahl von Fällen der Vergiftung mit starken Dosen. Ausserdem treten solche Erscheinungen auch in den Lebern sonst anscheinend gesunder Kaninchen auf. Aus diesen Gründen finde ich mich nicht berechtigt aus diesen Beobachtungen entschiedene Schlüsse zu ziehen; die Möglichkeit,

<sup>1)</sup> Necrophagismus und Biophagismus. Fortschritte der Medicin. VII. 1889. 487.

dass die Bindegewebswucherungen durch die Wirkung des Giftes bedingt wurden, möchte ich nicht ganz in Abrede stellen. —

#### 4.

Die Ergebnisse meiner Beobachtungen will ich in folgenden Sätzen zusammenstellen:

1. Der häufigste Befund in der Leber bei Arsenikvergiftung ist die Fettmetamorphose der Leberzellen.

2. Bei dauernder Anwendung grosser Dosen treten im Leberparenchym nekrotische Heerde auf, welche eine ziemlich bestimmte Localisation, nehmlich an der Peripherie der Leberläppchen, zu haben scheinen.

3. In der Umgebung von diesen Heerden können so gut wie gar keine Regenerationserscheinungen zur Beobachtung kommen.

4. Die Kerne vieler Zellen in diesen Heerden sowie mancher unregelmässig vorkommenden Leberzellen zeigen eine mehr oder weniger ausgesprochene Chromatolyse.

5. Eine Beziehung der in den Leberzellen vorkommenden Mitosen zu diesen nekrotischen Heerden ist nicht mit Bestimmtheit nachzuweisen. Auch atypische Formen der Kerntheilung kommen vereinzelt vor.

6. Bei Anwendung grosser Dosen kommen auch andere Reizerscheinungen, anscheinend in Anfangsstadien, zu Stande, z. B. entzündliche Vorgänge in den Gallengängen, Anhäufung der Leukocyten in grosser Anzahl zwischen den Leberzellen; ob die Bindegewebswucherungen ihre Entstehung dem Einfluss des Giftes verdanken, vermochte ich aus den oben angeführten Gründen mit Sicherheit nicht festzustellen. —

Wie schon oben hervorgehoben wurde, sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Leber bei Arsenikvergiftung ziemlich mannichfaltig und nicht sehr constant; auch weichen meine Ergebnisse von denen verschiedener Autoren in mehrfacher Hinsicht ab. Die Ursache muss meiner Ansicht nach in der grossen Complication der Bedingungen gesucht werden, von welchen einige sich einer genaueren Analyse entziehen. Das Alter der Thiere, der Zustand ihrer Ernährung, der Grad ihrer Rüstigkeit, eine gewisse individuelle Widerstandsfähigkeit der-

selben spielen unbedingt eine wichtige Rolle und üben einen mehr oder weniger stark modifizirenden Einfluss auf die Wirkung des toxischen Princips aus. Wenn ich aus diesen Gründen mich nicht für berechtigt halte, endgültige Schlussfolgerungen aus meinen Befunden zu ziehen, so bieten andererseits die Ergebnisse meiner Versuche nach verschiedenen Richtungen des Interessanten genug.

Bei der hämatogenen Zufuhr einer toxischen Substanz in die Leber ist es zu erwarten, dass die schädliche Wirkung sich auf die gesammten Bestandtheile des Lebergewebes in mehr oder weniger ausgesprochenem Grade, je nach dem Widerstande erstrecken, welchen die einzelnen Elemente des Gewebes (Leberzellen, Zellen der Gefäße, der Gallengänge, des Bindegewebes) zu leisten im Stande sind. Einen Ausdruck dieser allgemeinen Wirkung der toxischen Substanz auf die Leberzellen sehen wir in der ausgedehnten Fettdegeneration derselben.

Unter Umständen, in meinen Fällen bei dauernder Anwendung grosser Dosen Arseniks, entwickeln sich in den Leberzellen nekrotische Vorgänge und es kommt zur Bildung nekrotischer Heerde. Woher röhrt die eigenthümliche, insel-förmige Art der Affection? Wahrscheinlich ist sie nicht einfach auf directe Wirkung des Giftes vorwiegend auf bestimmte Stellen des Leberparenchyms zurückzuführen, wie es z. B. bei Einspritzungen von Alkohol in die V. portae der Fall ist. Vielmehr wird die giftige Substanz in gleichmässiger Vertheilung zugeführt, wobei am ehesten solche Partien des Gewebes alterirt werden können, welche sich, — wenn nicht von vornherein beschädigt, — in ungünstigeren Ernährungsverhältnissen befinden. Und wir haben gesehen, dass die Nekrosen sich sehr häufig durch bestimmte räumliche Beziehung charakterisiren.

Wie verhält sich das Lebergewebe gegen die nekrotischen Heerde? Aus unseren Beobachtungen geht hervor, dass unter Umständen so gut wie gar keine Reactionserscheinungen in den den Nekrosen benachbarten Theilen zum Vorschein kommen. In dieser Hinsicht muss zunächst in Betracht gezogen werden, dass die Thiere fortwährend Dosen erhielten, deren Wirkung sie nicht lange zu widerstehen vermochten. Ausserdem muss aber berücksichtigt werden, dass die ausgebreitete Degeneration des

Lebergewebes dem Auftreten von Reactionserscheinungen ungünstig gewesen sein mag.

Auf Grund des Befundes von Mitosen könnte wohl eingewendet werden, dass die Regenerationsfähigkeit der Leberzellen grade in solchen Fällen nicht auszuschliessen sei. Doch kamen diese Reactionserscheinungen in meinen Beobachtungen, wie in denjenigen von Ziegler und Obolonsky, ohne räumliche Beziehung zu den nekrotischen Heerden zu Stande. Damit soll die Möglichkeit nicht von der Hand gewiesen werden, dass diese Mitosen in den am besten erhaltenen Leberzellen als ächte Reactionserscheinungen zu betrachten sind. Podwyssotsky<sup>1)</sup> hat nachgewiesen, dass bei starken äusseren Verletzungen, besonders nach Extirpation von Leberstücken, die Mitosen in der ganzen Leber nachweisbar sind (allerdings von der Wunde aus gerechnet in abnehmender Zahl). Diese interessante Erscheinung wurde bei Ratten und auch Meerschweinchen, aber nicht bei Kaninchen beobachtet; der Verfasser bezeichnet sie als eine regeneratorische Thätigkeit des Ganzen gegenüber Beschädigungen, welche einen beliebigen Theil des Organs betreffen. Ziegler und Obolonsky vermuten, dass es sich nicht um einen directen Zellersatz handle, sondern dass die Zellen durch den Einfluss des Giftes zu mitotischer Theilung angeregt werden. Martinotti<sup>2)</sup> geht noch weiter in dieser Richtung. Dieser Autor hat neuerdings die Anschauung ausgesprochen, dass es noch einem Zweifel unterliege, ob die Mitosen immer der Ausdruck einer wahren und wirklichen Regeneration seien, d. h. der Bildung von Elementen, welche fähig sind in allen Beziehungen die verlorenen morphologischen Elemente zu ersetzen. „Besonders in den parenchymatösen Zellen könnten die Mitosen nur eine Reactionserscheinung darstellen, mit welchem Elemente auf die abnormen Reize, von denen sie betroffen werden, antworten. Es sei möglich, dass der Vorgang der indirekten Vermehrung beginne und mehrere Phasen durchlaufe, ohne dann

<sup>1)</sup> Experim. Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Ziegler's Beiträge. I. 1886. 326.

<sup>2)</sup> Ueber Hyperplasie und Regeneration der drüsigen Elemente in Beziehung auf ihre Functionsfähigkeit. Centralbl. f. allgem. Pathologie, 1890. 633.

zur Bildung von vollkommen ausgebildeten Elementen zu führen. Möglicher Weise haben diese unter so besonderen Umständen entstandenen Elemente nur ein unvollkommenes Leben, was ihre Dauer und functionelle Wichtigkeit betrifft.“

Nach den bis jetzt vorliegenden Thatsachen wird es nicht möglich sein zu entscheiden, ob die bei der Arsenikvergiftung in der Leber auftretenden Mitosen als Regenerationserscheinungen oder als Producte der Einwirkung des Giftes auf die Leberzellen zu deuten sind, oder ob wir beide Möglichkeiten in Betracht zu ziehen haben. Dass die Regenerationsfähigkeit der Leber bei Arsenikvergiftung sich unter abnormen Verhältnissen befinden könne, darauf weisen die abweichenden sowie die an regressiver Metamorphose befindlichen Kerntheilungsfiguren hin. Die letzteren bilden einen allmählichen Uebergang zu den unzweifelhaft degenerirten Kernen<sup>1)</sup>), zu gewissen Formen der Chromatolyse, welche in meinen Fällen ziemlich häufig zu beobachten wären.

<sup>1)</sup> Vergl. bei Schottländer und Hansemann (a. a. O.).

---