

## XIX.

## Die Rolle des Alkohols und der acuten Infectionskrankheiten in der Entstehung der interstitiellen Hepatitis.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Königl. Universität zu  
Palermo. Dir. Prof. S. Sirena.)

Von Dr. med. G. Scagliosi.

Der Alkoholmissbrauch ist bekanntlich seit längerer Zeit mit der Entstehung der interstitiellen Hepatitis in Zusammenhang gebracht worden. In der That liegt hierüber ein grosses klinisches und experimentelles Material vor, aber die Frage, welche sich daran anschliesst, inwieweit nemlich einem vermehrten Alkoholgenuss überhaupt ein produktiver Einfluss in der Leber zuzusprechen sei, kann doch noch nicht der Lösung näher betrachtet werden als vor vielen Jahren. Wir kennen auch eine ganze Reihe von Fällen, bei denen die Aetiologie der Hepatitis ganz dunkel ist. Die Klinik lehrt, dass uns in diesen Fällen weder der Alcoholismus, noch die Malaria, noch die Syphilis die Bildung der Hepatitis, besonders bei Knaben [Riliet und Barthez, Frerichs, Wunderlich, Griffith, Cazalis<sup>1)</sup>, Neuretterer<sup>2)</sup>, Demme<sup>3)</sup>, Müller<sup>4)</sup> u. A.] und Neugeborenen [Weber<sup>5)</sup>] erklärt und man hat deshalb vermuthet, dass gewisse scharfe Gewürze, Kaffee und ähnliche Getränke, in Uebermaass genossen, einen Einfluss auf die Leber ausüben können.

Viele Forscher haben auch experimentell versucht, die Frage der Lösung näher zu bringen. In die erste Gruppe von Experimenten gehören Dahlstrom's (1852), Duckek's (1853),

<sup>1)</sup> Cit. in Laveran e Teissier, *Patologia e clinica medica*. Napoli 1886.

<sup>2)</sup> Oesterr. Jahrb. f. Pädiatrik. I.

<sup>3)</sup> Wiener med. Blätter. 1885.

<sup>4)</sup> Diss. Göttingen 1883. Mit Literaturzusammenstellung.

<sup>5)</sup> Cit. in Jaccoud, *Patologia interna*. Napoli 1881.

Magnan's<sup>1)</sup> (1869—1873), Dujardin-Beaumetz's und Audige's Versuche. Es gelang ihnen keine Cirrhose an den Thieren durch Alkoholdarreichung hervorzurufen. Mittelst Ingestion von Alkohol bei Kaninchen ist es Straus und Blocq<sup>2)</sup> geglückt, eine beginnende Cirrhose hervorzurufen, was nicht mit Sabourin's<sup>3)</sup> und Laffitte's<sup>4)</sup> Resultaten übereinstimmt, indem die besonders von dem letzten Verfasser beobachteten histologischen Alterationen keineswegs mit denjenigen der gewöhnlichen Cirrhose vergleichbar waren. Afanassijew<sup>5)</sup> hat bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen durch Einführung von Alkohol in den Magen, sowie durch Einspritzung desselben in die Pfortader Nekrose in der Leber und darauf folgende Bindegewebsneubildung hervorgerufen. de Rechter<sup>6)</sup> rief auch bei Kaninchen und Hunden Cirrhose hervor. v. Kahl-den<sup>7)</sup> theilt Versuche mit, welche ziemlich lange fortgeführt wurden — bis zu 158 Tagen und 15800 g Spiritus — bei welchen er beobachtete, dass die Veränderungen in der Leber geringfügig waren und aus Verfettung eines Theils der Leberzellen, vor Allem der Kupfer'schen Sternzellen und aus Hyperämie der Capillaren bestanden; Rundzellenansammlung um die Gefässe, wie sie von anderen Untersuchern beschrieben worden sind, kamen nicht zur Beobachtung; ebenso fehlten eigentliche cirrhotische Veränderungen vollständig, nicht einmal ein Anfang dazu war zu bemerken. C. Janson<sup>8)</sup> ist geneigt, auf Grund seiner Versuche zu glauben, dass es nicht immer gelingt, bei Kaninchen durch Ingestion von Alkohol in grossen Dosen Cir-

<sup>1)</sup> De l'alcoolisme. Des diverses formes de delire alcoolique et de leur traitement. Paris 1874.

<sup>2)</sup> Étude expérim. sur la cirrhose alcool. du foie. Arch. de Physiol. 1887.

<sup>3)</sup> La glande biliaire de l'homme. 1888.

<sup>4)</sup> L'intoxication alcoolique expérim. et la cirrhose de Laënnec. Thèse de Paris. 1892.

<sup>5)</sup> Zur Pathologie des acuten und chronischen Alcoholismus. Ziegler's Beiträge. Bd. VIII. 1890.

<sup>6)</sup> Recherch expérim. sur la cirrhose alcoolique du foie. Bull. de l'acad. de méd. de Belgique. 1892.

<sup>7)</sup> Ziegler's Beiträge. Bd. XI.

<sup>8)</sup> Ueber Leberveränderungen nach Unterbindung der Art. hepatica. Ziegler's Beiträge. Bd. XVII. 1895.

rhose hervorzurufen, da er nach  $3\frac{1}{2}$  und 4 Monaten keine Bindegewebswucherung bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber nachweisen konnte. Ich selbst habe auch an Kaninchen und Meerschweinchen, denen mittelst einer Sonde für die Dauer von 60 Tagen Alkohol dargereicht wurde, keine wesentlichen Veränderungen bei der makro- und mikroskopischen Untersuchung der Leber gefunden.

Die Resultate anderer Untersucher [Albertoni, Lussana, Sternberg, Mairat und Combemale, Strassmann, Zenon, Pupier, Laborde u. A.<sup>1)</sup>] harmoniren auch nicht mit einander und gerade diese verschiedenen Ergebnisse beweisen, dass die interstitielle Hepatitis nicht blos von der Alkoholkwirkung abhängt. Der bisweilen mehr oder weniger deutlich hervortretende, bisweilen fehlende Einfluss des Alkohols muss von Nebenumständen abhängen, die von der Wirkung dieser Substanz unabhängig sind; der Alkohol muss nemlich günstige Bedingungen einer späteren Wirkung in der Leber vorfinden um einen schädlichen Einfluss in derselben ausüben zu können. Dieser Meinung schliesst sich auch auf Grund klinischer Beobachtungen de Giovanni<sup>2)</sup> an, der eine congenite und eine acquirirte Prädisposition zu der Lebercirrhose annimmt; dieser Meinung ist auch Kabanoff<sup>3)</sup>.

Können die acuten infectiösen Prozesse eine interstitielle Hepatitis hervorrufen oder dieser letzten einen günstigen Boden vorbereiten?

Max Wolff<sup>4)</sup> hat durch subcutane Injection bakterienhaltiger Flüssigkeiten ausgeprägte Cirrhose bei Meerschweinchen erzeugt; er hat aber mit Mischungen von Bakterien von nicht bestimmter Art experimentirt. C. Ghillini<sup>5)</sup> hat über die Pa-

<sup>1)</sup> Cit. von Patella, *Malattie del fegato e delle vie biliari in Trattato italiano di patologia e terapia medica.*

<sup>2)</sup> Della cirrosi epatica nei fauciulli. Contributo alla patogenesi delle cirrosi in genere. *La Riforma medica.* 1892.

<sup>3)</sup> Quelques données sur l'etiologie des cirrhoses du foie. *Arch. gén. de méd.* 1895.

<sup>4)</sup> Ueber entzündliche Veränderungen innerer Organe nach experimentell bei Thieren erzeugten subcutanen käsigen Heerden mit Rücksicht auf die Tuberculosenfrage. *Dieses Archiv.* Bd. 67. 1876.

<sup>5)</sup> *La Riforma medica.* 1890. Ref. in *Ziegler's Centralbl.* Bd. II. 1891.

thogenese der subacuten und chronischen sklerosirenden Entzündungen der Leber bakteriologische Untersuchungen angestellt; und in einem Falle von Cirrhose neben zwei gewöhnlichen Saprophyten den *Bacillus pyogenes foetidus* gefunden, den er jedoch trotz der Anwendung aller möglichen Färbungskünste in dem Leberparenchym nicht entdecken konnte. Durch die Ghilini'sche Beobachtung wird zum ersten Mal ein bestimmter Parasit mit der Cirrhose in Beziehung gesetzt. — Roger<sup>1)</sup> hat experimentell nachgewiesen, dass der *Bacillus septicus putridus*, den Thieren injicirt, nach 14tägiger bis 2monatlicher Krankheitsdauer eine richtige Cirrhose hervorruft. Charrin<sup>2)</sup> demonstrierte in der Société de biologie in Paris (Sitzung vom 16. December 1893) eine Kaninchenleber mit zahlreichen kleinzellig infiltrirten Heerden: eine experimentelle Cirrhose, welche nach Injection von Pyocyaneustoxinen in die Pfortader entstand und histologisch vielfach der von Hanot als infectiöse Hepatitis beschriebenen Erkrankung entspricht. Maffucci und Sirleo<sup>3)</sup> haben bei Kaninchen durch einmalige Injection von  $\frac{1}{10}$  einer Milzbrandbouilloncultivirung eine Leberatrophy und fettige Degeneration der Leberzellen erhalten.

Die Klinik liefert uns auch hinsichtlich der infectiösen Hepatitiden zahlreiche Beweise. In der That ist die Existenz einer Cirrhosis im Anschluss an infectiöse Krankheiten, besonders an Scharlach und Masern, festgestellt worden. Laure und Honorat<sup>4)</sup> beschreiben bei der infectiösen Leber die Entzündung der kleinen und grösseren Gallengänge, nemlich eine mit Gallengangneubildung einhergehende Angiocholitis. In der letzten Influenzaepidemie wies man auf klinische Erscheinungen seitens der Leber hin, welche den Einfluss des von Canon und Kitasato entdeckten *Bacillus* auf dieses Organ be-

<sup>1)</sup> Société de biologie de Paris. Sitzung vom 1. Juli 1893. Le Progrès médical. 1893 und Ziegler's Centralbl. Bd. V. 1894.

<sup>2)</sup> Le Progrès médical. 1893 und Ziegler's Centralbl. Bd. V. 1894.

<sup>3)</sup> Ricerche sperimentali sul fegato nei morbi infettivi-carbonchio e tubercolosi iniettati nella vena porta del coniglio. Il Policlinico. 1895.

<sup>4)</sup> Étude sur la cirrhose infantile. Revue des maladies de l'enfance. 1887.

weisen [Kernig, Brun, Maragliano<sup>1)</sup>]. Pilliet<sup>2)</sup> theilt mit, dass er bei infectiöser Enteritis und Kindbettseptikämie eine kleinzellige Infiltration im periportalen Bindegewebe gesehen hat. Die Leber bei Pocken [Siredey<sup>3)</sup>, Weigert<sup>4)</sup>] ist der Sitz einer ausgesprochenen kleinzelligen Infiltration des Bindegewebes, welches sehr vermehrt erscheint. Tschudanowsky<sup>5)</sup>, Hanot und Gilbert<sup>6)</sup>, Botkine<sup>7)</sup> heben das Auftreten einer indurirenden Hepatitis nach überstandener Cholera hervor. Hutinel<sup>8)</sup>, Sarin<sup>9)</sup>, Hanot<sup>10)</sup>, Hanot und Gilbert<sup>11)</sup>, Lauth<sup>12)</sup>, Pernice und Scagliosi<sup>13)</sup>, Widal und Bezançon<sup>14)</sup>, Blocq und Gillet<sup>15)</sup>, Kiener und Kelsch<sup>16)</sup> rechnen die Fetteirrhose zu der infectiösen, besonders tuberculösen Hepatitis. — Hoffmann<sup>17)</sup>, Rattone<sup>18)</sup>, Liebermeister, Frerichs, Cornil,

<sup>1)</sup> Cit. von Patella, *Malattie del fegato e delle vie biliari. Trattato italiano di Patologia e terapia medica.*

<sup>2)</sup> Ebenda.

<sup>3)</sup> *Recherches anatomo-pathol. sur les lés. du foie dans les malad. infect. Progrès méd. 1882 und Rev. de méd. 1886.*

<sup>4)</sup> *Pockenleber. Berl. klin. Wochenschr. 1874.*

<sup>5)</sup> *Zur pathol. Histologie der Leber bei Cholera. Berl. klin. Wochenschr. 1872.*

<sup>6)</sup> *Note sur les altérations histol. du foie dans la choléra a la période algide. Arch. de physiol. 1885.*

<sup>7)</sup> Cit. in *Trattato italiano di Patologia e terapia medica.*

<sup>8)</sup> *Étude sur quelques cas de cirrhose avec stéatose du foie. France méd. 1881.*

<sup>9)</sup> *Le foie des tuberculeuses. Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1884.*

<sup>10)</sup> *Sur les formes de la tuberculose hépatique. Arch. gén. de méd. 1889 und La Riforma medica. 1888.*

<sup>11)</sup> *La cirrosi epatica tuberculare. Resoconto della Società di biologia di Parigi. Seduta del 25 Ott. 1890. La Riforma medica. 1890 und Arch. de méd. 1889.*

<sup>12)</sup> *Essai sur la cirrhose tuberculeuse. Thèse de Paris. 1888.*

<sup>13)</sup> *Sul fegato dei tistici. Il Morgagni. 1892.*

<sup>14)</sup> *Cirrhose tuberculeuse expér.; généralisation du processus sclérogène. Soc. de biol. 1894.*

<sup>15)</sup> Cit. in *Trattato italiano di Patologia e terapia medica.*

<sup>16)</sup> Ebenda.

<sup>17)</sup> *Untersuchungen über die pathol. Veränderungen der Organe beim Abdominaltyphus. 1869.*

<sup>18)</sup> *Dell' arterite tifosa. Il Morgagni. 1887.*

Ranvier, Siredey, Hanot und Legry<sup>1)</sup>, Bourdillon<sup>2)</sup>, Lannois und Lyonnet<sup>3)</sup> u. A. haben die Leber der an Typhus gestorbenen Menschen genau geschildert. Rattone beobachtete im interlobulären Bindegewebe viele Knötchen um die Verästelungen der Vena porta herum, die zum grössten Theil aus einer kleinrundzelligen Durchsetzung der Gefässwand zusammengesetzt erschienen; diese Veränderungen sind hauptsächlich, wie es von Moroni<sup>4)</sup> bewiesen wurde, der örtlichen Wirkung der Typhusbacillen zuzusprechen. Sabourin<sup>5)</sup> beschrieb bei einem bemerkenswerthen Falle, wobei der Tod unter den Erscheinungen einer schweren Gelbsucht eintrat, eine kleinzellige Infiltration im periportal Gewebe, die am stärksten um die kleinen Gallengänge herum ausgeprägt war. Endlich betrachtet V. Hanot<sup>6)</sup> die biliäre hypertrophische Lebercirrhose als eine infectiöse.

Die acuten Infectionskrankheiten haben aber nicht immer im Gefolge beim Menschen die Ausbildung einer Lebercirrhosis; wenn dem so wäre, so würde der Procentsatz der Cirrhosen in diesen Fällen ungeheuer gross sein, was nicht der Fall ist; man muss demnach nach anderen Ursachen forschen, welche die Entwicklung der sklerosirenden Entzündung in der Leber in ähnlichen Fällen besser erklären können.

Wenn die Leber eine angeborne Schwäche hat, so vermag sie dem schädlichen Einfluss des Alkohols oder ähnlicher Getränke oder eines acuten infectiösen Processes nicht zu widerstehen; diese Ursachen wirken für solche Fälle als Gelegenheitsursachen (*Causa occasionalis*), die den Ausbruch der inter-

<sup>1)</sup> Cit. in Trattato italiano di Patologia e terapia medica.

<sup>2)</sup> Cirrhose atrophique survenue au déclin d'une fièvre typhoïde chez un homme de 32 ans. Association franç. pour l'avancement des sciences. 1891.

<sup>3)</sup> Pyléplébite et abcès du foie consecutifs à la fièvre typhoïde. Congrès de méd. de Bourdeaux 1895.

<sup>4)</sup> Contribuzione allo studio del fegato tifoso. Arch. per le scienze mediche. Vol. 16.

<sup>5)</sup> Cit. in Maragliano, Trattato italiano di patologia e terapia medica.

<sup>6)</sup> Cirrhose hypertrophique biliaire avec ictère chronique considérée comme une cirrhose infectieuse. Atti dell' XI Congresso medico internazionale. Roma 1894.

stitiellen Hepatitis auf Grund latenter, durch eine andere Ursache entstandener, krankhafter Anlage hervorrufen. Auf diese Weise sind manche Fälle von Hepatitis im Kindesalter zu erklären.

Allein wie sind diejenigen Fälle von Lebercirrhosis zu verstehen, welche manchmal nach überstandenen Infektionskrankheiten sich entwickeln und worüber man in der Krankengeschichte keinen Anhaltspunkt findet um eine ererbte Prädisposition anzunehmen? Ausserdem drängt die klinische Verschiedenheit im Verhalten der einzelnen Infectionserreger dazu, im Allgemeinen die Bedingungen zu erforschen, unter denen es zu einer interstitiellen Hepatitis kommen kann und hierzu kann in erster Linie nur das Experiment dienen.

Um diese Frage zu erörtern, habe ich zuerst Thiere mit pathogenen oder nichtpathogenen Bakterien geimpft und die anatomischen Veränderungen studirt, welche sich bei einer mehr oder weniger langen Dauer der Mikrobenwirkung in der Leber etabliren.

Diese Experimente sollen auch beweisen, ob die Mikroorganismen die Fähigkeit besitzen, eine sklerosirende Entzündung in der Leber der inficirten Thiere hervorzurufen. Die von diesem Gesichtspunkte aus angestellten Untersuchungen wurden an Meerschweinchen, Kaninchen und Hühnern ausgeführt. Die gewählten Mikroorganismen sind Milzbrandbacillen, *Micrococcus prodigiosus*, Heupilz, deren Bouillonculturen, am Tage vorher angesetzt, den Thieren subcutan injicirt wurden. Die Culturen des Milzbrandbacillus habe ich aus dem Blute inficirter Thiere bald nach ihrem Tode hergestellt, die der anderen Bakterien zeigten sich gar nicht in ihren biologischen Eigenschaften abgeschwächt. Diese Mikroorganismen bieten günstige Vorbedingungen, hier handelt es sich um Bakterien, die bei ihrer relativen Grösse, ihrer charakteristischen Form und ihrer farbe- producirenden Eigenschaft gut nachweisbar sind und deren Züchtung auf künstlichen Nährböden leicht ausführbar und controlirbar ist.

### Experiment I.

Am 20. Juni 1895 wurden 8 Meerschweinchen mit Milzbrandculturen und zwar je  $\frac{1}{2}$  ccm jeden Tag subcutan injicirt.

Alle Thiere erstarrten durchschnittlich nach 72 Stunden. Leberstücke wurden theils in absolutem Alkohol, theils in grosse Quantitäten der Müller'schen Flüssigkeit eingelegt, diese letzteren wurden dann unter Ausschluss des Tageslichts in allmählich verstärkten Alkohol gebracht. Ganz kleine Stücke wurden auch im Chromosmium-Essigsäure eingelegt.

Mikroskopische Untersuchung. Die Capillargefässe sind bedeutend erweitert und strotzen von Blutkörperchen, im Centrum der Lobuli ist die Erweiterung bedeutend schärfer ausgeprägt. Die Leberläppchen lassen bei schwacher Vergrösserung zwei Zonen erkennen, eine centrale Zone um die Centralvene herum gelegen, welche sich durch eine bessere Carminfärbung auszeichnet und eine zweite, weniger gefärbte, helle Randzone.

Der radiäre Bau eines jeden einzelnen Lobulus tritt besser im Centrum desselben als in der Peripherie hervor, weil die Capillargefässe dort prall mit Blutkörperchen angefüllt sind, demzufolge erscheinen die Leberbalken schmaler. Die Capillaren zwischen den in der Peripherie liegenden Zellen erweisen sich schwächer entwickelt und die Zellen liegen eng an einander.

Je mehr die im interlobularen Bindegewebe befindlichen Blutgefässe erweitert sind, desto mehr scheint das Bindegewebe vermehrt zu sein; an diesen Stellen nimmt das interlobuläre Gewebe eine radiäre Form an, deren Mitte von dem Lumen einer Arterie eingenommen wird, von deren Wänden, die radiären Stränge, welche an der Peripherie der Arterie dicht gedrängt erscheinen, entfernen sich nach und nach von einander, je mehr sie sich der Lobulusperipherie nähern. Diese radiären Stränge erweisen sich weisslich und es scheint, als ob sie sich direct mit den Zellenbalken fortsetzen; in der That kann man bei starken Vergrösserungen ersehen, dass die Leberzellen, welche in diesen peripherischen Theilen der Balken liegen, atrophisch sind und die hellen Züge, die zwischen ihnen zu sehen sind, schärfer hervortreten. Die Atrophie dieser in der Peripherie liegenden Leberzellen ist dem ausgeübten Druck einzelner erweiterter Pfortaderäste, bevor sie die kurzen Aestchen zum Läppchen absenden, zuzuschreiben.



Die Leberzellen bieten im Allgemeinen eine normale Form und Anordnung, aber diejenigen, welche in der Peripherie und im Centrum liegen, zeigen Veränderungen, welche ich hier kurz erwähnen werde. Die im Centrum des Leberläppchens liegenden Zellen erscheinen fast von derselben Grösse, ihrer Configuration nach erweisen sie sich, besonders diejenigen, die an die erweiterten Capillaren anliegen, etwas abgeflacht; ihr Protoplasma ist feinkörnig, durchsichtig und gleichmässig gefärbt. Je mehr man sich aber vom Centrum der Peripherie nähert, sieht man Uebergangsformen vom Oval bis zu runder Form. Einen Unterschied weisen die in der Peripherie des Leberläppchens liegenden Zellen auf. Sie haben ihre normale Gestalt eingebüsst, sie sind bald oval, bald spindelförmig abgezogen, bald abgeplattet, bald unregelmässig geschrumpft und haben im Umfange so abgenommen, dass die interstitiellen hellen Züge besser hervortreten. Manche Zellen erscheinen hier ohne scharf begrenzte Contouren und bieten das Aussehen von bald vollständig homogenen, bald durchsichtigen Zellen mit einem kaum zu unterscheidenden Kerne. Die Contouren dieser Zellen sind hie und da nur bei stärkerer Verdunkelung des Gesichtsfeldes und mit einiger Mühe zu unterscheiden.

Zwei Kerne enthaltende Zellen finden sich nur in geringer Anzahl vor. Keine Mitosen wurden in den Leberzellen angetroffen. Die in den Spatia interlobularia liegenden Arterien zeigen eine stark gefärbte, kernreiche Schicht, welche, wie es bei stärkerer Vergrösserung erkennbar ist, aus einer Wucherung der endothelialen Zellen hervorgeht. Die mittlere Haut sieht fast homogen aus, die Kerne der Muskelfasern sind klein, undeutlich contourirt und manchmal nur stellenweise zu erkennen. Die Adventitia ist weniger ergriffen, sie erscheint nur verdickt und ist niemals von einer Zelleninfiltration umgeben. Die Venae centrales und die Verästelungen der Pfortader, die Venae interlobulares, zeigen eine mehr oder weniger beträchtliche Erweiterung ihres Lumens mit einer leichten Verdickung ihrer Wände. Das Lumen mancher Venen ist auf's Höchste ausgedehnt, so dass das Gefässlumen das mikroskopische Feld einnimmt, ja sogar dasselbe überragt (Reichert Oc. 2, Ob. 3). Die venösen Gefässe sind mit Blut vollgepfropft und darin be-

obachtet man die Anwesenheit einer grossen Zahl von Leucocyten, manchmal von nicht homogenen Blutklumpen, welche eine concentrische Form darstellen. Die weissen Blutkörperchen zeigen verschiedene Durchmesser, manchmal fast doppelt als normal und enthalten in ihrem Innern in verschiedener Zahl runde Körner. Man erkennt auch in diesen Venen die Anwesenheit einer Anhäufung von Milzbrandbacillen, die fast oder ganz vollständig das Lumen des Gefässes erfüllen. Es ist leicht verständlich, wie in den Lebergefässen, in denen die Blutströmung an Geschwindigkeit verliert, die Anhäufung von Bakterien am stärksten ausgesprochen sein muss; aus diesem Grunde sieht man überall kleine Venen mit Fäden vollständig obturirt, welche von dem Blutstrom fortgetrieben, sich krümmen und ein wahres Gebinde bilden. Hier zeigen die Milzbrandbacillen Zerklüftung in einzelne Theilchen, welche im Allgemeinen aus zwei, manchmal aus drei kürzeren Theilstücken zusammengesetzt erscheinen. Die Milzbrandstücke sind von einem schmalen, hellen Raume begrenzt. Kleinere Gefässe werden fast vollständig von den Bacillenmassen ausgefüllt, stellen also eine Art von Embolie dar, welche einen Theil des Capillarnetzes verstopft, ausdehnt und endlich zur Ruptur und Erguss der Bakterien in das nächste Parenchym führt. Die Endothelien der Capillaren sind angeschwollen.

Die Gallengänge sind auch erweitert, einige scheinen abgeplattet, indem sie eine länglich-ovale Form im Querschnitte darbieten, andere dagegen lassen in ihrem Verlauf erweiterte und verengerte Stellen wahrnehmen. Die Epithelzellen mancher Gallengänge erweisen sich grösser und höher, sie zeigen eine schwache Carminfärbung, wenn man diese letzte mit dem Färbungsvermögen jener Zellen vergleicht, die sich noch intact aufweisen.

Um die Gallengänge, besonders um diejenigen, welche den Acini näher gelegen sind, ist das Bindegewebe von geringen Rundzellen durchsetzt. Bei einigen ist das Lumen leer, in vielen befindet sich eine gelbliche, feinkörnige Substanz.

## Experiment II.

Drei Kaninchen wurde je 1 ccm einer Reincultur jeden Tag subcutan injicirt, welche aus der Milz eines an Infection

durch Milzbrandbacillus gestorbenen Meerschweinchen hergestellt wurde; die Thiere starben durchschnittlich nach 80 Stunden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung beobachtet man bei schwacher Vergrösserung eine mässige Erweiterung und Füllung der Capillargefässe, was im Centrum immer schärfer als in der Peripherie ausgeprägt ist. Aus diesem Grunde erscheinen die Leberbalken im Centrum ein wenig schmaler. Die Leberzellen des Centrums und die der Peripherie unterscheiden sich dadurch, dass die in der Peripherie liegenden Zellen kleiner, als die im Centrum sich befindlichen, erscheinen; die ersten haben in Folge der Erweiterung der Capillargefässe ihre Gestalt verändert, sie sind flach geworden, dementsprechend haben die Kerne ihre Form gleichfalls verändert, sie zeigen eine bald ovale, bald spindelförmige Gestalt. Das Protoplasma der peripherischen Zellen ist hell, schwach gefärbt, öfters ohne körnige Struktur und ohne gefärbte Kerne. An einzelnen Stellen sieht man im Lebergewebe nekrotische Heerde von verschiedener Grösse und gelblicher Farbe, welche niemals ein Leberläppchen überragen und sich meistens in der Mitte desselben befinden. Die nekrotischen Heerde fallen beim ersten Blick ausser ihrer gelben Färbung noch wegen der Abnahme ihres Färbungsvermögens in's Auge. Die Leberzellen, welche sich in den nekrotischen Heerden finden, sind durch Eosin gleichmässig gefärbt und deren Kerne gar nicht oder ganz schwach gefärbt. In ihrer Umgebung ist keine rundzellige Infiltration zu bemerken. Im Bindegewebe zwischen den Leberläppchen kann man eine reactive Entzündung wahrnehmen, welche stärker als die in der Meerschweinchenleber beobachtete ist.

Die Arterien zeigen hier Wucherung der endothelialen Schicht, einzelne Kerne der Fasern der Tunica media sind nicht mehr gut erkennbar oder nur aus einer leichten Schattirung abgrenzbar; die Verästelungen der V. portae und V. hepaticae sind erweitert und mit rothen Blutkörperchen angefüllt. Die Gallengänge sind zahlreicher, als die bei den Meerschweinchen beobachteten, um dieselben gruppirt sich eine rundzellige Infiltration, welche aber nicht sehr stark ist und etwas auf das angrenzende Bindegewebe übergreift. An einzelnen Stellen, wo mehrere Gallengänge dicht bei einander liegen, bekommt man

das Bild einer diffusen Infiltration, wodurch die Struktur derselben und des nächsten Bindegewebes etwas verdeckt wird. Die grösseren Gallengänge sind stark erweitert, ihre Lage von Cylinderzellen ist an einigen Stellen abgestossen worden und die daraus sich ergebenden Zellenlamellen bilden allerlei gekrümmte Falten und erfüllen zum Theil das Lumen des Gallenganges. Die Zellkerne der Falten sind zum Theil verschwunden und nehmen zum Theil die Carminfarbe nicht gut oder gar nicht an. Jene Epithelzellen, welche sich an ihrem richtigen Platz befinden, färben sich bald gut, bald zeigen sie eine verwischte Färbung. Die Wände der grösseren Gallenkanälchen bestehen aus Bindegewebe mit undeutlich contourirten Fasern, die arm an Kernen und manchmal beinahe glänzend erscheinen. Die grösseren Gallengänge sind mit einer fast gleichen Masse angefüllt, so weit dieselbe nicht mit Galle gefärbt ist, sieht sie dem Eiter etwas ähnlich. Kerntheilungsfiguren sind weder in dem Epithel der Gallengänge noch in dem Bindegewebe vorhanden.

Man kann bei den Meerschweinchen und Kaninchen, welche sehr empfänglich gegenüber dem Milzbrand sind und bei welchen die Mikroorganismen überhaupt eine sehr kurze Zeit vegetiren, die Weiterbildung dieser Veränderungen nicht studiren, weil sie gewöhnlich am dritten Tage nach der Impfung sterben. Ich wandte sodann die geflügelten Thiere an, bei denen, den Sperling ausgenommen, das Milzbrandvirus schwieriger haftet<sup>1)</sup>.

### Experiment III.

Am 1. August wurden sechs Hühner mit Milzbrandculturen subcutan injicirt, und zeitweise, je nach sechs Tagen, wurde die Impfung wieder ausgeführt. Vor der Impfung liess ich die Hühner zwei Tage hungern, um den Bakterien günstige Bedin-

<sup>1)</sup> Es ist aber Oemler (siehe Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Aetiologie der Menschen- und Thierkrankheiten. Erste Abtheilung. Wiesbaden 1896) gelungen, den Milzbrand mit Leichtigkeit auf die verschiedensten Vögel zu übertragen, was ich nicht bestätigen kann.

gungen zu ihrer Entwicklung und Wirkung zu bieten. Morgens nach der Impfung entzog ich den Thieren einen Blutropfen aus dem Kamm, untersuchte denselben bakteriologisch und fand immer die Anwesenheit der Milzbrandbacillen von normalem Aussehen. Allein nach einer mehr oder weniger langen Zeit, nach höchstens 58 Tagen, starben vier Hühner plötzlich.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ersieht man, dass die Capillargefässe mässig erweitert sind, aber die Peripherie der Leberläppchen erscheint trotzdem mehr hyperämisch als das Centrum desselben.

Die Anordnung der Leberzellen ist an vielen Stellen ganz regelmässig, aber in der Peripherie, wo die Capillaren stark mit Blut angefüllt sind, erscheinen die Leberzellen abgeplattet, verlängert, körniger und zeigen schwache Kern- und Protoplasmafärbung, andere und zwar die am Rande der Lobuli liegenden Zellen, sind im Zerfalle begriffen mit nur geringen Ueberresten von Protoplasma und Kern. Die centralen Zellen sind von normaler oder etwas länglicher Form, erweisen sich aber besser gefärbt. Das Bindegewebe zwischen den Lobuli ist an manchen Stellen in Form von Streifen oder kleinen Heerden deutlich vermehrt und zart gefasert.

Die im interlobulären Bindegewebe liegenden Blutgefässe zeigen die nämlichen, im zweiten Experimente geschilderten Veränderungen. Die Gallengänge sind in verschiedenem Grade erweitert und enthalten selten Schleim, der, wenn er nicht von der Galle gefärbt ist, dem Eiter ganz ähnlich sieht. Ausserdem enthält das Lumen der Gallenkanälchen abgestossene, degenerierte Epithelien und deren Zerfallsprodukte. Das periportale Bindegewebe ist stark zellig infiltrirt und dieses Granulationsgewebe zieht sich ein wenig in die Acini hinein, indem es die Leberzellenbalken aus einander drängt.

Keine Mitosen in den Leberzellen, wenige im interlobulären Bindegewebe.

#### Experiment IV.

Da die histologischen Veränderungen, welche sich in Folge von Impfungen von *B. subtilis* und von *M. prodigiosus* in der Leber etabliren, einander sehr ähnlich sind, so werde ich, um

Weitläufigkeiten zu vermeiden, nur den Bericht geben über die mikroskopische Untersuchung der Leber der mit Heupilzbacillen inoculirten Thiere.

3 Meerschweinchen wurden mit *B. subtilis* subcutan injicirt, und zwar je 2 ccm der Bouilloncultur. Die Injectionen wurden alle 2 Tage ausgeführt. Die Thiere wurden nach 1 Monat getödtet.

Mikroskopische Untersuchung. Die Capillargefäße sind mit Blutkörperchen stark angefüllt und lassen, besonders im Centrum jedes Lobulus, die radiäre Struktur besser hervortreten. An vielen Stellen erscheint das interlobuläre Bindegewebe etwas vermehrt.

Die Leberzellen, besonders die, welche an der Peripherie der Acini liegen, erweisen sich in die Länge gezogen, so dass sie mehr lang als breit erscheinen, ihr Protoplasma ist weniger gefärbt.

Der Kern bleibt in diesen peripherischen Zellen nicht an seinem Platze, fast in der Mitte, sondern befindet sich nach aussen oder nach einem der Pole hin geschoben. Die Form des Kernes entspricht vollkommen der abgeflachten Form der Zelle. Diese Abflachung der Zellen ist zuweilen so scharf ausgeprägt, dass der ganze Zellleib nur aus dem Kern besteht, der von einem schmalen Streifen des Protoplasmas umgeben ist — die Aeste der Portalvene sind im interlobulären Raume deutlich erweitert. und mit Blut stark angefüllt. Die Arterien liegen fast in der Mitte der interlobularen Räume und bieten manchmal ein in die Länge gezogenes Lumen, als ob sie auf 2 Seiten gedrückt wären, sonst sind die erhaltenen Bilder dieser Gefäße denen im 2. Experiment ähnlich. Die Gallengänge sind zahlreich erweitert und mit hohem cylindrischen Epithel versehen, um dieselben hat sich eine Infiltration von kleinen runden Zellen gebildet, die mehr oder weniger ausgebreitet ist, je nach der Zahl der in einem Herde vorhandenen Gallengänge.

Mitosen sind in den Gallengängen und in dem Granulationsgewebe vorhanden.

---

Die 2 Hühner (3. Experiment), welche am Leben blieben, wurden nicht weiter geimpft und nach 2 Monaten getödtet. Die Leber zeigte mikroskopisch bei diesen Thieren gar keine Veränderungen.

Aus diesen Thatsachen ergibt sich Folgendes:

1. Der Alkoholmissbrauch übt keinen schädlichen Einfluss auf die normale Leber aus.

2. Die Meerschweinchen und die Kaninchen reagiren in Betreff der Leber verschieden gegen die nämliche Infection (Milzbrand), weil bei den ersten die Leber nur regressive Veränderungen zeigt, bei den zweiten dagegen stellt sich noch eine reactive Entzündung im interlobularen Bindegewebe ein.

3. Die Thiere, welche mehrmals mit für dieselben nicht pathogenen Bakterien geimpft werden, erleiden Leberveränderungen, welche eine anfangende interstitielle Hepatitis kennzeichnen.

4. Wenn die Thiere nach einer mehr oder weniger langen Zeit nicht mehr geimpft werden, treten bei denselben die Leberveränderungen ganz zurück; die Leber hat dann mikroskopisch das normale Aussehen.

Es unterliegt also keinem Zweifel mehr, dass die Bakterien, wenn sie mehrmals ihre schädliche Wirkung im Organismus der Thiere ausüben, im Stande sind, den Anfang einer sklerosirenden Entzündung in der Leber zu etabliren, welche ihre weitere Ausbildung nicht erreicht und zurücktritt, wenn die Einführung von Bakterien in den Thierorganismus aufhört — dies wird noch von der klinischen Beobachtung bestätigt, in der That kann die anfangende Lebereirrhose unter strenger Ausschliessung von schädlichen Genussmitteln nicht mehr weiter vorwärts schreiten und heilen [Monneret<sup>1)</sup>, Leudet, E. Villemain<sup>2)</sup>, Semmola, de Renzi, Petrone, Cardarelli, Maragliano, Queirolo, Senise, Ria<sup>3)</sup>, de Giovanni (l. c.), Siredey<sup>4)</sup>, Millard<sup>5)</sup>, Rendu<sup>6)</sup>, Raymond<sup>7)</sup>, Croisier<sup>8)</sup>].

<sup>1)</sup> Arch. gén. de méd. 1852.

<sup>2)</sup> De la curabilité des accidents péritoneo-hépatique d'origine alcoolique. Ascite curable, cirrhose curable. Paris 1890.

<sup>3)</sup> Atti del 2° Congresso di Medicina interna tenuto in Roma nel 1889.

<sup>4)</sup> Étude sur la cirrhose infantile. Revue des maladies de l'enfance. 1887.

<sup>5)</sup> Soc. méd. des hôpitaux de Paris. Sitzung vom 8. Januar 1892 und Ziegler's Centralbl. Bd. IV.

<sup>6)</sup> Ebenda.

<sup>7)</sup> Ebenda.

<sup>8)</sup> Ebenda.

Ausserdem ist es weltbekannt, dass die klinischen Erscheinungen der Leber bei acuten Infectionskrankheiten in vielen Fällen zurücktreten, während die Leber in anderen Fällen und bei derselben Infection mehr oder weniger später cirrhotisch wird. Wie ist also die Entstehung der Lebercirrhose in den letzten Fällen zu erklären, wenn die Verwandten der betreffenden Kranken in aufsteigender Linie an der interstitiellen Hepatitis nicht gelitten haben?

Ich erkläre mich darüber folgendermaassen: wenn die Reizung, welche die Mikroorganismen und die von ihnen hervorbrachten toxischen Produkte in der Leber ausüben, aufhört wirksam zu sein, indem die Bakterien, bezw. ihre Toxine, aus dem Organismus eliminirt worden sind, dann können sich die Leberveränderungen nicht weiter ausbilden; aber falls auf die von den Mikrobien in der Leber ausgeübte schädliche Wirkung ein anderer fortdauernder Reiz, der Alkohol oder ähnliche Getränke, folgt, dann kann die Einwirkung dieser Substanz, die unter normalen Leberbedingungen unschädlich bleibt, die weitere Ausbildung der Krankheit bedingen. Es ist also begründet, dass die Leber bei den acut verlaufenden Infectionskrankheiten Veränderungen erleidet, welche heilen können, und es ist auch vermuthlich, dass die Leberveränderungen nicht zurücktreten, wenn ein Mensch, der eine acute Infectionskrankheit überstanden hat, sich das Trinken angewöhnt und diese schädliche Gewohnheit nicht ablegt. Der irritirende Einfluss dieses Genussmittels kann die in der Leber beginnenden productiven Alterationen weiter begünstigen, und es ist natürlich, dass pathologische Störungen, die örtliche Veränderungen hinterlassen, verminderte Widerstandsfähigkeit gegen eine Schädlichkeit, den Alkohol, hervorrufen. Der Alkoholmissbrauch darf also stattfinden, ohne dass er nachweisbare Veränderungen in der normalen Leber hervorruft, es ist jedoch natürlich vorauszusetzen, dass er bei Eintritt günstiger Bedingungen, nemlich nach überstandenen acuten Infectionskrankheiten zu einer stärkeren entzündlichen Erkrankung in der lädirten Leber führen kann. Die meisten interstitiellen Hepatitiden sollen sodann in oder nach Verlauf verschiedener acuter Infectionskrankheiten auftreten, es handelt sich also um secundäre Alkohol- und ähnliche Getränkewirkung, für welche die acute Infectionskrankheit den Anfang der Entzündung vorbereitet hat.



Der Alkohol kann also als Nebenursache in der Entstehung der interstitiellen Hepatitiden, welche sich nach Verlauf acuter Infectionskrankheiten entwickeln, wirken.

Ich werde später weitere Versuche mittheilen, welche die nebensächliche Bedeutung des Alkohols in der Entstehung der interstitiellen Hepatitis noch mehr beweisen werden.

---

## XX.

### Experimentelle Studien über den Pneumothorax.

(Aus dem Pneumatischen Institute des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde in Berlin. Sanitätsrath Dr. Lazarus.)

Von Dr. E. Aron,  
Assistenten.

(Hierzu Taf. XI.)

Es ist eine genügend bekannte und auch experimentell vielfach ventilirte Thatsache, dass die Athmung als solche einen bedeutenden Einfluss auf den Blutkreislauf ausübt. Wenn hierbei auch verschiedene und recht complicirte Dinge in Frage kommen, so ist doch ein und vielleicht nicht gerade ganz unwesentlicher Factor die intrapleurale Druckschwankungen, welche durch die Respiration bedingt werden. Aendert sich nun, oder ändern wir künstlich den intrapleurale Druck unter gewissen Verhältnissen, so werden wir erwarten müssen, dass dadurch auch eine Einwirkung auf den Blutkreislauf ausgeübt wird. In hohem Grade wird dies der Fall sein müssen, wenn diese Druckveränderung plötzlich und unvermittelt sich einstellt, wie dies beim Pneumothorax in vollster Weise zutrifft; weniger augenfällig wird es sich gestalten, wenn die Drucksteigerung langsamer und allmählicher von Statten geht, wie z. B. beim Entstehen einer Pleuritis.

Ich habe es in Folgendem versucht, dieser Frage auf experimentellem Wege näher zu treten. Die Versuchsanordnung