

## XVI.

# Zur Kenntniss der hypertrophischen Lebercirrhose

von  
C. J. Eberth.  
in Halle.

Hanot, Senator<sup>1)</sup> u. A. haben die obengenannte Cirrhose von den anderen, mit Schrumpfung einhergehenden Erkrankungen der Leber als eine besondere Form unterschieden, die sich vor Allem durch die beträchtliche Grössenzunahme des Organs in Folge reichlicher Entwicklung des Bindegewebes auszeichnet. Wenn auch die vulgäre Cirrhose Laennec's mit einer Vergrösserung der Leber beginnt, und auch die sog. biliäre Cirrhose Charcot's ein Stadium der Anschwellung durchläuft, so scheint doch in beiden Fällen die Grössenzunahme nicht jene Dimensionen zu erreichen, wie bei der hypertrophischen Cirrhose. Bei der Laennec'schen Cirrhose ist die Anordnung des Bindegewebes im Allgemeinen eine andere, als bei der letztgenannten Form, die, wenn auch nicht nach der Masse der Bindesubstanz, doch rücksichtlich ihrer Vertheilung vieles Verwandte mit der biliären Cirrhose hat.

Aus diesem Grunde sind die beiden Formen auch häufig miteinander vereinigt worden.

Dunkel ist noch die Aetiologie, insbesondere seit man auf Grund der verschiedenen Versuchs-Resultate den Alkohol nicht mehr als einzige spezifische Ursache der gewöhnlichen Schrumpfleber, sondern mehr die durch ihn veranlassten Darmstörungen, abnorme Gährungs-Vorgänge, Autointoxicationen (enterische Cirrhose) als die Ursachen jener Processe anzuerkennen genöthigt war.

Wie für die Laennec'sche Cirrhose, so kann auch für die

<sup>1)</sup> Ueber atrophische und hypertrophische Lebercirrhose. Berliner Klinische Wochenschrift 1893, S. 1233.

biliäre ein, wenn auch nur indirecter Einfluss des Alkohols nicht ganz bestritten werden. Weniger sicher ist dies für die eigentliche hypertrophische Cirrhose. Gewiss ist er nicht die einzige Ursache, denn die typischen Formen der biliären und hypertrophischen Cirrhose kommen auch ohne Alkohol zur Entwicklung.

Die biliäre Lebercirrhose beginnt auch mit Vergrößerung, wohl zunächst in Folge der Gallenstauung durch Hindernisse in den gröberen Wegen, und endigt mit Atrophie durch Einschmelzen des nekrotisirten Leber-Parenchyms und Bindegewebs-Neubildung an dessen Stelle, wie in der Umgebung der Gallenwege. Die Hyperplasie der Binde substanz ist manchmal mehr localisirt, mehr heerd förmig und bildet strang förmige Züge, wie z. B. bei der durch Parasiten (Egel, Psorospermien) erzeugten Gallenstauung.

Bei der hypertrophischen Cirrhose tritt die Stauung der gröberen Gänge mehr in den Hintergrund, und die extralobuläre Bindegewebs-Bildung in der Umgebung der feineren interlobulären Gallengänge beherrscht die Scene. Erst im weiteren Verlauf scheint in den feineren, in der Peripherie der Läppchen verlaufenden Gallengängen in Folge Compression durch das schrumpfende Bindegewebe Stauung einzutreten, welche dann zu vielfachen Nekrosen führt.

Die biliäre Cirrhose ist ferner charakterisirt durch das Fehlen der portalen Stauung und der Milzschwellung, die hypertrophische durch Milzvergrößerung, durch das Fehlen des Ascites und der portalen Stauung (Senator). Wie der mitzutheilende Fall zeigt, kann jedoch auch bei dieser Form ausserdem sowohl Ascites, als auch Stauung mit Erweiterung extrahepatischer Venen vorkommen.

Sind auch die Ursachen verschieden, welche bei der biliären und hypertrophischen Cirrhose den Icterus veranlassen — dort Stauung durch Verlegung der gröberen Wege, hier mehr Stauung im Bereich der feineren Canäle —, so kommen doch Uebergänge zwischen beiden vor. Bei der ersten Form werden eo ipso mit der Zeit durch Rückstauung die feineren Canäle in Mitleidenschaft gezogen, oder es können neue Schädlichkeiten hinzutreten, welche auch nach Entfernung des Hindernisses in den gröberen

Wegen den Abfluss der Galle aus den feineren Gängen erschweren, wie es nicht ausgeschlossen ist, dass zur Stauung in den letzteren unter besonderen Umständen die Verlegung der gröberen Gänge sich gesellen kann.

Nach einer Umschau in der Literatur will es mir scheinen, als ob manche der zur biliären Cirrhose gerechneten Fälle Combinationen dieser und der Hanot'schen Cirrhose wären. Eine solche Combination dürfte der von Kirkow<sup>1)</sup> jüngst beschriebene Fall von hypertrophischer Cirrhose bei einem an Magencatarrh mit Fieber leidenden Alkoholiker sein.

Die Krankheit begann im Frühjahr 1890 mit einigen Fieberanfällen. Ende August 1891 steigerte sich die Appetitlosigkeit; Erbrechen, Abmagerung, Schwäche und Icterus stellten sich ein.

Das Abdomen ist aufgetrieben, die Leber vergrößert, fühlt sich glatt an und ist bei Druck empfindlich. Auch die Milz ist vergrößert.

In den letzten Lebenstagen Temperatur von 38,5, Puls 120.

Das allgemeine Krankheitsbild erinnert an das der Septicämie.

Bei der Section fand sich die Leber gegen früher etwas verkleinert, auf dem Durchschnitt leicht granulirt, die hirsekorngrossen Granula von injicirtem Bindegewebe umgeben, die Gallengänge durchgängig.

Im Magen chronischer Katarrh und polypöse Wucherungen. Milz um das Doppelte vergrößert (cyanotische Induration).

In der Leber ist sowohl zwischen den Läppchen, wie in deren Umkreis das Bindegewebe sehr vermehrt; die trabeculäre Anordnung der Leberzellen ist zerstört, kleine Gruppen von Zellen liegen im Bindegewebe. Die Leberzellen sind in grosser Ausdehnung atrophirt, mit Galle und Fett infiltrirt, getrübt und fettig entartet.

Ferner finden sich zertreute kleine Nekrosen, die bald kleinere Bezirke in der Peripherie der Läppchen, bald grössere Abschnitte, ja ganze Läppchen einnehmen, Wucherungen der Gallengänge, von denen einige Gallenpigment enthalten, und Bindegewebs-Wucherung in deren Umgebung. Kleinzellige Periangiocolitis ist nirgends nachweisbar, wohl aber stellenweise Veränderungen, die auf frischere Angiocolitis hinweisen, welche jedoch in keiner Beziehung zu den Nekrosen zu stehen scheint.

Kirkow hält für den Icterus bei der hypertrophischen Cirrhose ein mechanisches Hinderniss nicht für nothwendig, sondern betrachtet eine functionelle Störung der Leberzellen ohne anatomische Veränderung schon für ausreichend (S. 458).

Wie sich klinisch und anatomisch das Bild gestaltet, hängt davon ab, welche Elemente hauptsächlich und in welchem Maasse

<sup>1)</sup> Ein Fall von sogenannter hypertrophischer Lebercirrhose Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 36, 1899, S. 445.

sie von der Schädlichkeit getroffen werden. So meint Kirckow, könnten bei mehr chronischer Einwirkung der Schädlichkeit die Zellen lange Zeit ohne starke Veränderung sich erhalten, während dagegen das interstitielle Gewebe stärker getroffen wird, so dass sich der Process gewissermaassen auf das letztere localisirt.

Das mechanische Moment allein — die Stauung — scheint nur unter gewissen Umständen, wenn noch die Wirkung einer besonders irritirenden Substanz hinzutritt, die eigentliche Hanot'sche Cirrhose zu erzeugen. Die Stauung bewirkt entweder Nekrose und im Anschluss daran Cirrhose geringen Grades, oder bei heftigem Reiz Eiterung. So fand sich in den von Curschmann<sup>1)</sup> beschriebenen Fällen nekrotisirender Hepatitis in Folge von Stauung durch Gallensteine die Leber nicht vergrößert, nicht indurirt, von Nekrosen durchsetzt, aber das Bindegewebe doch nur stellenweise vermehrt.

In dem einen Fall war die Leber von normaler Grösse und weich, in dem zweiten von normaler Form und Grösse, stumpfrandig, mürbe und brüchig. In dem dritten Fall hatte ebenfalls die Leber normale Form und Grösse, und ihre Consistenz war etwas vermehrt. In allen Fällen fand sich weder eine intralobuläre, noch eine gleichmässige perilobuläre Vermehrung des Bindegewebes, dagegen eine sehr beträchtliche Wucherung in der Umgebung der interlobulären, stark erweiterten Gallengänge, und streng an sie gebunden.

Auch Senator (a. a. O.) macht für die Hanot'sche Cirrhose einen in einer Reihe von Anfällen auftretenden Icterus catarrhalis verantwortlich, der, durch einen specifischen (infectiösen) Reiz veranlasst, fortkriechend auf die Gallengänge sich verbreitet. Kirckow tritt in der schon erwähnten Arbeit der Ansicht Leo Popow's bei, der in der hypertrophischen Cirrhose nicht sowohl eine locale Affection, als eine allgemein toxisch infectiöse Krankheit sieht. Die Localisation gewisser Veränderungen auf die Umgebung der Gallenwege spricht aber doch mehr für einen localisirten Process in diesen und ihrer Umgebung.

Infection und vielleicht auch Intoxication mögen in letzter Instanz bei der Hanot'schen Cirrhose die veranlassende Ursache sein. Wenn erstere bis jetzt nicht öfter nachgewiesen werden konnte, so mag dies seinen Grund darin haben, dass die Unter-

<sup>1)</sup> Ueber eine eigenartige Form der nekrotisirenden Hepatitis. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Festschrift. 1899.

suchung in eine späte Periode der Krankheit — in die Zeit der Schrumpfung — fiel, nachdem die Organismen schon abgestorben waren. Für den Fall eines toxischen Ursprungs der Krankheit ist es aber nicht so einfach, den strikten Beweis eines solchen zu liefern.

Ein Fall hypertrophischer Cirrhose gab mir Gelegenheit, in einem noch ziemlich frühen Stadium, in dem die Schrumpfung noch nicht so weit gediehen war, die Beziehungen zwischen Gewebsnekrose und Bindegewebs-Neubildung, wie ich glaube, nicht ohne Erfolg zu untersuchen. Die Krankengeschichte verdanke ich dem Leiter der hiesigen med. Klinik, Herrn Geheimrath Weber.

#### Krankengeschichte.

Christian Kuntze, 17 Jahre alt, Handarbeiter, wurde am 6. April 1899 in die med. Klinik zu Halle aufgenommen.

Anamnese: Eltern und Geschwister des Kranken sind gesund. Dieser erkrankte mit 16 Jahren an Masern und „Unterleibs-Entzündung“, nachdem er schon früher immer kränkelte, an Husten mit weisslichem, schleimigen Auswurf und Stechen in der Brust litt. Die letzte Erkrankung datirt seit Weihnachten 98/99, zu welcher Zeit der Kranke wegen Schmerzen in der Magenegend und Durchfällen von theerigem Aussehen ärztliche Hülfe in Anspruch nahm. Bei dieser Gelegenheit wurde zuerst Icterus constatirt. Während Icterus und Durchfälle fortbestanden, begann Ende Februar der Leib anzuschwellen. Schmerzen im Abdomen traten nur bei Palpation auf. In der letzten Zeit Appetitmangel und Schlaflosigkeit, kein Herzklopfen.

Status präsens am 6. April. Der Kranke ist für sein Alter schlecht entwickelt, kaum von mittlerer Grösse, der Knochenbau gracil, die Musculatur schlaff, Haut stark icterisch, über dem Abdomen abschilfernd. Kein Oedem, kein Exanthem, Temperatur 38,2, Puls klein, 120, regelmässig, gleich hoch.

Sensorium frei.

Pharynx: Tonsillen geröthet, weicher und harter Gaumen blass, icterisch. Im Nacken sind einige kleine Drüsen fühlbar.

Undulation im Iugulum und seitlich von den Sterno-cleido-mastoidei.

Thorax mässig gewölbt, beiderseits gleich, die untere Apertur durch starke Ausdehnung des Abdomens erweitert.

Im 2.—5. Intercostalraum links Herzpalpitation. Herzdämpfung von dem oberen Rand der dritten Rippe bis zur Mittellinie des Sternums und etwas über die linke Mamillarlinie hinaus.

Athmung beschleunigt, costal. Die auxiliären Athemmuskeln treten bei einzelnen Athemzügen stark hervor.

Die Lungengrenzen links hinten und unten etwas tiefer wie rechts. Ueber beiden Lungen verschärftes Athmen und überall klein- bis mittelgrossblasige Rasselgeräusche.

Leberdämpfung in der rechten Mamillarlinie am oberen Rande der fünften Rippe. Nach unten endet sie fast handbreit unter dem Rippenbogen. Oberfläche fühlt sich leicht höckrig an. Die Incisur der Gallenblase deutlich fühlbar.

Milz leicht palpabel, ihre Dämpfung reicht bis 3 Finger breit unter dem linken Rippenbogen.

Abdomen ist kuglig aufgetrieben und lässt Handbreit über der Symphyse Dämpfung erkennen.

Einige Leistendrüsen geschwollen. Urin 1008, ohne Eiweiss und Zucker, dunkelbraun.

Stuhlgang reichlich und flüssig, thonfarben.

Die übrigen Organe bieten nichts Bemerkenswerthes.

Diagnose: Tumor und Cirrhose der Leber, Ascites.

Stat. am 10. April. Temperatur 39,3. Die beim Betasten der Leber auftretenden Schmerzen beschränken sich auf die Gegend der Gallenblase. Ascites ist etwas zurückgegangen. Unterer Leberrand als scharfe Kante fühlbar.

Stat. am 15. April. Der Kranke befindet sich schlecht. Athemnoth und starkes Herzklopfen. Wegen Zunahme des Ascites wird die Punction ausgeführt. Die abgelassene seröse Flüssigkeit (4 Liter) enthält reichlich Eiweiss, 7 p. M., und viel Chloride; spec. Gewicht 1007.

Am 17. April sinkt die Temperatur von 39,2 wieder etwas, die Curve ist aber noch unregelmässig. Patient fühlt sich besser. Luftmangel hat abgenommen, der Stuhl geringer, gallig.

Am 25. April steigt der Ascites wieder, der Stuhl wird dünner, die Athemnoth stärker. Temperatur 39.

Am 28. April ist der Ascites stärker, der Stuhl ist dünn, enthält ab und zu Schleim und Blut. Die Leber ist erheblich kleiner, die Lebergrenze überschreitet in der rechten Mamillarlinie nur wenig den Rippenbogen.

Am 3. Mai reicht die Dämpfung des Ascites bis 3 Finger breit unter den Nabel.

Unter zunehmender Schwäche erfolgt am 8. Mai früh der Tod.

Section 9. Mai, 5 Stunden p. m.

Sehr abgemagerter Körper, leicht icterische Färbung der Haut. Keine Starre, Abdomen stark ausgedehnt enthält 2000 ccm einer klaren serösen Flüssigkeit.

Zwerchfellstand beiderseits in der Höhe der 3. Rippe.

Panniculus sehr atrophisch, Musculatur blass.

Lungen stark retrahirt, nur links durch eine strangförmige Adhäsion mit der Brustwand verwachsen.

Aus dem linken Bronchus entleert sich eine grosse Menge schaumigen

Schleimes. Die Bronchialschleimhaut mässig injicirt. Pleura glatt. Oberlappen lufthaltig, etwas ödematös, stellenweise stärker injicirt. Der Unterlappen enthält nur wenig lufthaltige Partien und befindet sich im Zustande einer schlaffen rothen Hepatisation.

Der Befund rechterseits im Wesentlichen derselbe wie links.

Im Herzbeutel etwa 4 Esslöffel leicht ictorisches Serum. Herz nicht vergrössert, rechtes Herz schlaff, mit wenig epicardialen Fett bedeckt, enthält nur wenig flüssiges Blut. Die Klappen sind zart, die Muskulatur von guter Consistenz und bräunlich-rother Farbe.

Milz vergrössert, 20 cm lang, 10 cm breit, 6 cm dick. Kapsel etwas getrübt, Parenchym derb, Schnittfläche glatt von dunkel-kirschrother Farbe. Malpighische Körper undeutlich.

Die Mesenterialdrüsen etwas vergrössert und ödematös.

Leber sowohl an der Ober-, wie an der Unterfläche uneben durch dichtstehende, hanfkorn- bis kirschkorn-grosse grüngelbe Granula; Kapsel getrübt und verdickt. Länge 16 cm, Breite 20 cm, Dicke 8 cm, Gewicht 1340 g.

Auf dem Durchschnitt zeigt sich das interlobuläre Bindegewebe in Gestalt weisser strahliger Züge um vereinzelte kleine, stechnadelkopf- und hanfkorn-grosse Läppchen und Läppchengruppen mächtig vermehrt. Die Parenchymreste von leicht ictischer und grüner Färbung sind der Masse nach ungefähr ebenso stark vertreten, wie das derbe weisse Bindegewebe, dessen Balken häufig einen Durchmesser von 5—7 Millimeter, ja an den Knotenpunkten selbst über 1 Centimeter erreichen. Die nicht vergrösserte Gallenblase, deren Serosa etwas verdickt und getrübt ist, enthält eine mässige Menge stark schleimiger, hellgrüner Galle. Die Gallengänge durchgängig, nicht erweitert.

Nieren. Linke Niere 11 cm lang, 2 1/2 cm dick, 4 cm breit. Kapsel leicht löslich, Parenchym sehr feucht, Consistenz etwas fest, Rinde grauroth, Pyramiden blass, Malpighische Körper undeutlich. Die rechte Niere bietet den gleichen Befund.

Magen nicht vergrössert, die Schleimhaut stark injicirt und ödematös, ist mit einer geringen Menge ictisch gefärbter Flüssigkeit bedeckt.

Darm-Serosa in der ganzen Ausdehnung getrübt und verdickt. Im Dünndarm dünnbreiiger, galliger Inhalt, die Schleimhaut verdickt, ödematös, stellenweise stark injicirt, Follikel nicht vergrössert. Im Dickdarm breiiger, galliger Inhalt, die Schleimhaut im Anfangstheil des Colon stärker injicirt und verdickt; nach unten nimmt die Injection ab, die Schleimhaut ist in den unteren Partien sogar stark anämisch, die Follikel nicht prominierend, aber, wie ihre nächste Umgebung stark schiefrig gefärbt.

Kopfhöhle. Schädeldach etwas verdickt. Dura ictisch, wenig injicirt, in Sinus long. Cruor. An der Innenfläche der Dura zahlreiche frische punktförmige Blutungen. Arachnoides zart, die subarachnoideale Flüssigkeit etwas vermehrt, Pia mässig injicirt. Die Seitenventrikel etwas erweitert, die Flüssigkeit vermehrt. Ependym zart und glänzend. Consistenz des

Gehirns etwas vermindert, die Schnittfläche feucht, Blutgehalt gering. Sonst nichts Bemerkenswerthes.

Anatomische Diagnose. Lebercirrhose, Darmkatarrh, katarthalische Pneumonie, Ascites, Anämie, Icterus.

Wie schon bemerkt, überragte die Leber noch etwa 3 Wochen vor dem Tode um Handbreite den unteren Rippenrand, verkleinerte sich aber in der letzten Zeit sehr rasch, so dass ihre Grenze nur wenig (etwa fingerbreit) unter dem Rippenrand lag. Der Grösse und dem Gewicht nach erschien sie, mit einer normalen dieser Altersperiode verglichen<sup>1)</sup>, nicht reducirt, sondern wenigstens im Dickendurchmesser noch vergrössert. Und da der Breiten- wie der Längendurchmesser annähernd dieselben wie bei einer 20jährigen männlichen Leiche waren, muss man die Leber wohl als vergrössert erklären. Verglichen mit dem Lebergewicht eines 20jährigen, mageren jungen Mannes war sie 20 g schwerer. Die Vergrösserung kann aber bei dem nicht unbeachtlichen Schwund des Parenchyms, der schon makroskopisch durch die verschiedene Färbung des Lebergewebes und Gerüstes leicht festzustellen war, nur auf Rechnung der enormen Zunahme des Bindegewebes gesetzt werden.<sup>2)</sup> Wenn wir demnach die Veränderung der Leber als hypertrophische Cirrhose bezeichnen, so dürfte dagegen wohl kein Einwand erhoben werden.

#### Mikroskopischer Befund.

Besonders vortheilhaft für die feinere Untersuchung erwies sich, ausser der Doppelfärbung mit Hämatoxylin und Eosin, die Behandlung mit Methylene-

- <sup>1)</sup> Einige vergleichende Messungen und Wägungen, die ich anstellen konnte, ergaben mir folgende Resultate:

|  | Breite | Länge | Dicke | Gewicht |
|--|--------|-------|-------|---------|
| 16jähriges Mädchen . . .                 | 18 cm  | 15 cm | 7 cm  |         |
| Unser Fall                               | 20 cm  | 16 cm | 8 cm  | 1340 g  |
| Junge von 17 Jahren                      |        |       |       |         |
| Weibliche Leiche von 20 Jahren . . . . . |        |       |       |         |
| Männliche Leiche von 21 Jahren . . . . . | 19 cm  | 15 cm | 7 cm  | 1318 g  |

- <sup>2)</sup> Das Gewicht der Leber war allerdings um 141 g niedriger, als das Durchschnittsgewicht des Organs im 17. Lebensjahr, welches in den von Vierordt zusammengestellten Tabellen, 2. Auflage, 1893, auf 1481,5 g angegeben wird. Dieses Minus mag wohl in dem geringeren Blutgehalt des Organs seine Erklärung finden.



blau, wie die mit Hämatoxylin und der van Gieson'schen Mischung. Methylenblau hat den Vortheil, die Entfärbung derart abzustufen, dass die veränderten, degenerirten Theile gegen die noch intacten Partien deutlich hervortreten, und gleichzeitig etwa vorhandene Organismen sich färben. Hämatoxylin und van Gieson's Mischung, die übrigens schon von Hauser warm empfohlen wurden, orientiren durch die intensiv rothe Färbung der fibrillären Bindesubstanz sehr rasch über deren Ausdehnung, ohne die Untersuchung der übrigen Gewebe irgendwie zu behindern.

Als die am meisten in die Augen springende Veränderung erscheint die starke Wucherung derben fibrillären Bindegewebes im Umkreis der theils noch normal grossen, theils sehr reducirten Läppchen, die oft nur aus wenigen anastomosirenden und mitunter jeden Zusammenhangs mit benachbarten Parenchymmassen entbehrenden Leberzellbalken bestehen.

An der Hauptmasse des Parenchyms ist in der Regel mikroskopisch keine weitere Veränderung zu erkennen, wenn man von Unregelmässigkeiten im Caliber einzelner Zellbalken und Erweiterungen ihrer Gallencapillaren absieht.

In den verbreiterten interlobulären fibrillären Bindegewebs-Zügen finden sich häufiger im Umkreis der mittleren Gallengänge beträchtliche Heerde von Granulationszellen, welche wohl darauf hinweisen, dass der Process der Bindegewebs-Neubildung noch nicht zu Ende ist.

Die von dem Keimgewebe umschlossenen Gallengänge sind manchmal leicht comprimirt, wie man aus dem unregelmässigen Querschnitt, dem geringen Durchmesser und dem gänzlichen Fehlen der Lichtung schliessen darf, sonst aber ohne weitere Veränderung, insbesondere ohne Anzeichen von Gallenstauung und Veränderungen ihres Epithels. Die feineren interlobulären Gallengänge sind bedeutend vermehrt.

Einige der feineren, im Umkreis veränderter Läppchenpartien gelegenen Gallengänge, deren Epithel theilweise noch erhalten ist, enthalten Eiterkörper in mässiger Zahl, jedoch keine Spaltpilze oder andere Organismen. Auch in der Umgebung sind diese nicht nachzuweisen. Es handelt sich hier zweifelsohne um eine leichte eitrige Cholangitis und Pericholangitis einiger in der Peripherie der Läppchen gelegenen Gänge.

Die Neubildung fibrillären Bindegewebes, über dessen gröbere Anordnung schon früher im Sectionsbefund das Wichtigste bemerkt wurde, ist jedoch nicht nur auf das interlobuläre Gewebe beschränkt, wenn sie gleichwohl hier die grösste Mächtigkeit erreicht. Aus dem interlobulären Gewebe erheben sich theils flache rundliche, theils längere und spitze Sprossen und schmale Züge, welche verschieden tief in die angrenzenden Läppchen eindringen. Sie bestehen theils aus jungen, einkernigen, runden Zellen und multinucleären Leukocyten, theils aus fertigem Bindegewebe. Doch findet sich nirgends eine stärkere eitrige Infiltration oder Abscedirung.

Die schmalen Bindegewebs-Sprossen sind Züge zellenarmen, fibrillären Bindegewebes, die in radiärer Richtung zwischen die normalen Zellbalken

verschieden tief in die Läppchen eindringen, ohne erstere merklich zu verdrängen.

Das an die Bindegewebs-Massen und deren Ausläufer grenzende Lebergewebe zeigt aber auch häufig Zeichen von Degeneration. Die Zellen sind dann entweder gebläht, schwer oder nicht färbbar, vacuolisirt, oder auch geschrumpft, verfettet, der Kern ist undeutlich oder verschwunden, der Zelleib von kleinen Körnern Gallenpigments durchsetzt oder bereits in eine feinkörnige Masse zerfallen. Die Gallenstauung tritt besonders ausgeprägt im Umkreis der bindegewebigen Wucherungen hervor, während die unmittelbar an diese angrenzenden Leberzellen Blähung und Nekrose zeigen.

Während in den centralen Partien der Läppchen die Blutcapillaren erweitert und stärker injicirt sind, erscheinen sie in den nekrotischen Bezirken mit Leukocyten gefüllt, die, untermischt mit den Zerfallsproducten von Leberzellen und Gallenpigment, auch die Maschen der offenbar z. Th. in Auflösung begriffenen Blutcapillaren erfüllen. Aber so zahlreich auch die Nekrosen sind, ihre Ausdehnung ist doch eine beschränkte, und darin ist wohl auch der Grund zu suchen, weshalb das ganze Organ nicht verkleinert ist.

Die zellenreichen Bindegewebs-Sprossen durchsetzen das zerfallende Parenchym, dessen spärliche Reste, die oft z. Th. weniger veränderte Leberzellen enthalten, neben freiem Gallenpigment später zwischen den bereits fibrillären Bindegewebszügen gefunden werden. Ist die Umwandlung des jungen Keimgewebes in fertige Bindesubstanz nahezu vollendet, so sind dann auch meist die letzten Spuren der zerfallenen Zellen verschwunden, und die Bindesubstanz grenzt an unverändertes Parenchym. Das ist aber im Ganzen nicht sehr häufig der Fall, und diese Stellen sind leicht durch den Ausfall von Parenchym von den primären Bindegewebs-Wucherungen im intacten Lebergewebe zu unterscheiden.

Nach dem mikroskopischen Befunde lässt sich nicht leugnen, dass gewisse Abweichungen in der Masse, der Anordnung des Bindegewebes, seinen Beziehungen zum Parenchym und dessen Veränderungen im Vergleich zu der gewöhnlichen Schrumpfleber vorhanden sind, wenn ich auch nicht so weit gehen will, wie Charcot u. A., welche für die gewöhnliche Granularleber mehr die Entwicklung ringförmiger Bindegewebs-Massen um Läppchen und Läppchengruppen betonen, die durch ihre Schrumpfung und Induration die Granulation erzeugen.

Das neugebildete Bindegewebe bei der hypertrophischen Cirrhose führt nicht, wie dies auch von verschiedenen Seiten hervorgehoben wurde, zu einer Abkapselung von Parenchym-Inseln, sondern tritt mehr inselförmig in Heerden auf, die nach allen Richtungen ihre Ausläufer schicken.

Dass die „ringförmige, perilobuläre Cirrhose“ in beschränkter Ausdehnung auch bei der hypertrophischen Cirrhose neben der insulären Bindegewebs-Bildung vorkommt, dafür liegen genügend Belege vor. Mit gewissen Einschränkungen kann ich mich wohl der Darstellung Charcot's, unbedingt aber denen Ackermann's und Janowski's bezüglich der Anordnung des Bindegewebes anschliessen.

Man darf nur einen nach van Gieson gefärbten Schnitt der hypertrophisch cirrhotischen Leber bei schwacher Vergrößerung mit einem gleichbehandelten Präparat einer atrophischen Leber-Cirrhose vergleichen, um sich zu überzeugen, wie sehr die Bilder oft übereinstimmen, wie die annuläre Bindegewebs-Wucherung bei dem einen, wie bei dem andern sich findet, und bei der hypertrophischen Cirrhose besonders in Folge der sehr starken Wucherung des übrigen Bindegewebes weniger hervortritt, als bei der Cirrhose Laennec's.

Die in den mittleren Partien der Leberläppchen vorkommenden, ganz isolirten Inseln von Keim- und Bindegewebe, welche kleine, abgetrennte Balken von Leberzellen einschliessen und von Einigen als rein centrale, von der perilobulären Bindegewebs-Wucherung unabhängige Proliferationen des Gerüsts gedeutet werden, halte ich für die Querschnitte der oben erwähnten Sprossen interlobulärer Binde substanz.

Das bereits erwähnte Verhalten der Heerde von degenerirten Leberzellen zu der Bindegewebs-Wucherung, insbesondere der intralobulären, steht keineswegs im Widerspruch mit dem Vorkommen intralobulärer Bindegewebs-Sprossen im intacten Leberparenchym. Denn bei der schon bestehenden, sehr verbreiteten und lebhaften Bindegewebs-Wucherung konnte deren weitere Entfaltung durch die degenerativen Vorgänge der Leberzellen nur begünstigt werden.

Auch Ackermann<sup>1)</sup> betont S. 415 als einen besonderen Unterschied zwischen den beiden Formen der Lebercirrhose nicht nur die ausgedehntere Verbreitung des intralobulären Bindegewebes, sondern auch die Intactheit, oder wenigstens die gering-

<sup>1)</sup> Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. Dieses Archiv Bd. 80, 1880.

fügigen Veränderungen der am Rande des Acinus gelegenen Zellen, selbst bei weit vorgeschrittener intralobulärer Bindegewebs-Bildung.

Bei der atrophischen Cirrhose dagegen schreitet die intralobuläre Bindegewebs-Bildung nur fort, wenn bereits der grösste Theil der Zellen untergegangen ist.

In gleicher Weise spricht sich Heineke<sup>1)</sup> sehr bestimmt gegen ein primäres Zugrundegehen des Parenchyms als Ursache der Bindegewebs-Neubildung bei der hypertrophischen Lebercirrhose aus. Die ersten Wucherungs-Vorgänge geschehen nicht im Bereich der Läppchen, sondern in der Glisson'schen Kapsel, in der Umgebung der grösseren Gallengänge, und zwar dort, wo sie noch gar nicht mit Leberzellen in Beziehung stehen. Diese scheinen in den meisten Fällen dauernd völlig unbeeinträchtigt zu bleiben und somit das Fehlen einer Atrophie zu erklären. Nur weil primär das Parenchym völlig unbetheiligt ist, erklärt sich die Vergrösserung des Organs, und das ist die Regel für die Anfangstadien der hypertrophischen Cirrhose.

Weniger vermag ich Ackermann bezüglich der Zusammensetzung und der Schrumpfung des Bindegewebes beizupflichten. Ackermann vergleicht das Bindegewebe bei der hypertrophischen Cirrhose mit demjenigen der Elephantiasis mollis. Bei dieser Form der Cirrhose sollte das Volumen des neuen Bindegewebes sich nicht vermindern, sondern, falls es nicht fortdauernd an Masse zunehmen würde, bis zum Ende der Krankheit unverändert bleiben. Die atrophische Cirrhose dagegen sollte mit einer Hypertrophie der Binde substanz beginnen, welche durch Schrumpfung die Läppchen, wie die Gallencapillaren in der Randzone dieser und die interlobulären Pfortader-Aeste comprimire.

Dieser Unterschied besteht jedoch, wie ein Vergleich der Einzelbeobachtungen ergibt, nicht. Bei beiden Formen der Cirrhose ist wohl im Anfang des Processes die Binde substanz weich, reich an Granulations- und Spindelzellen, und gewinnt erst später, je mehr Grundsubstanz sich bildet, um so derbere Consistenz. Ja, es kann bei der hypertrophischen Cirrhose das Bindegewebe schon verhältnissmässig früh sklerosiren, die Leber sich in Folge verkleinern, und so die granulirte Form der hyper-

<sup>1)</sup> Heineke, Zur Kenntniss der primären, biliären (hypertr.) Leber-Cirrhose. Ziegler's Beiträge, Bd. 22, 1897.

trophischen Cirrhose sich ausbilden, wie auch umgekehrt bei der alkoholischen Schrumpfleber selbst hohen Grades gelegentlich ein noch verhältnissmässig weiches und zellenreiches Bindegewebe ohne besonders starke Atrophie der Leber angetroffen werden kann.

Wie betreffs der Anordnung des interlobulären jungen Bindegewebes in Gestalt inselförmiger, ausstrahlender Wucherungen, die wohl auch gelegentlich ringförmig, wie bei der gewöhnlichen Cirrhose die Läppchen umfassen, nur mehr ein quantitativer Unterschied zwischen dieser und der hypertrophischen Cirrhose aufrecht erhalten werden kann, so gilt dies auch für die intra-lobulären, von dem Bindegewebe zwischen den Läppchen in die Randzone dieser erfolgenden Wucherungen. Sie sind in unserem Fall verhältnissmässig zahlreich, von geringer Ausdehnung und meist jüngeren Datums. Hier ist die Wucherung mehr annulär, wo sie etwas älter, mehr radiär, was, wie bekannt, auch bei der vulgären Cirrhose vorkommt. Im Uebrigen finden sich solche Sprossen fibrillären Bindegewebes auch an Stellen, an denen ein Ausfall von Gewebe durch Nekrose nach der ganzen Anordnung der Theile schon unwahrscheinlich ist.

Auch Ackermann<sup>1)</sup> hat bereits hervorgehoben, dass der von Charcot und Gombault betonte Unterschied zwischen der hypertrophischen und der atrophischen Lebercirrhose in Betreff der Verbreitung des neoplastischen Bindegewebes nicht in seiner ganzen Strenge aufrecht erhalten werden kann, wenn er auch in etwas modificirter Weise vorhanden ist. Er beschreibt einen Fall von atrophischer Cirrhose, in dem auch nicht ein einziges Leberläppchen ringförmig vom Bindegewebe eingeschlossen und scharf begrenzt war, sondern überall die interacinösen Strassen zahlreiche und zum Theil sehr breite, oft bis zur Centralvene vordringende Seitenzweige zwischen die Leberzellen-Balken hineinschickten.

In dem von Heineke<sup>2)</sup> beschriebenen Fall mit Vergrösserung der Leber in Folge starker Bindegewebs-Wucherung waren die

<sup>1)</sup> Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. Dieses Archiv Bd. 80, 1880, S. 413 u. 415.

<sup>2)</sup> Zur Kenntniss der primären biliären (hypertrophischen) Lebercirrhose. Ziegler's Beiträge, Bd. 22, 1897.

Gallengänge in hervorragender Weise an den Veränderungen, d. h. zunächst der Bindegewebs-Neubildung beteiligt. Theils wurden sie von einer Zone aus Granulations-Gewebe umgeben, theils von einer Schicht concentrisch gelagerter Bindegewebsfasern, zu denen sich bereits die Granulations-Schicht verdichtet hatte.

In den Gallengängen selbst fand sich Infiltration der Wand, Desquamation und Nekrose des Epithels.

Die Verbreitung des Bindegewebes zeigt die grössten Verschiedenheiten: annuläre und intralobuläre, intralobuläre und unicelluläre Partien finden sich neben einander.

Die Hindernisse für die Gallen-Entleerung bildeten in dem Fall Heineke's die entzündlichen Veränderungen des Epithels, welche zu Niederschlägen und Eindickungen der Galle geführt hatten<sup>1)</sup>. In späteren Stadien mag noch Compression der Gallenwege durch einschnürendes Bindegewebe in Betracht kommen. Die Strom-Unterbrechung finde sich auch nicht im Bereich der Leberläppchen unter diesen, weil sonst in den interlobulären Gallenwegen kein Pigment gefunden würde.

Das trifft aber nicht immer zu. In unserem Fall boten weniger die interlobulären, als vielmehr die äussersten Gallengänge der Läppchen Gallenstauung.

Während bei der Laennec'schen Cirrhose die Gallengänge sich rein passiv verhalten, bilden sie bei der Hanot'schen Cirrhose die Centren für eine intensive neoplastische Bindegewebs-Wucherung, die radiär nach allen Seiten sich ausbreitet. Die entzündliche Veränderung der Gallengänge steht in innigstem Zusammenhang mit der Cirrhose.

Entgegen der Ansicht von Ackermann, Heineke und dem Verf. sind es nach Janowski<sup>2)</sup> die in Folge von Gallenstauung entstandenen Nekrosen der Leberzellen, welche das sie umgebende Bindegewebe zur Wucherung bringen, jedenfalls aber einen wichtigen Factor bei der Cirrhose durch Gallenstauung bilden. Wenn dem so wäre, so ist doch nicht leicht die starke Entwicklung

<sup>1)</sup> Die grossen und intrahepatischen Gallengänge waren völlig frei, durchgängig, nicht erweitert, ihre Schleimhaut anscheinend ohne Veränderung.

<sup>2)</sup> Beitrag zur pathologischen Anatomie der biliären Lebercirrhose. Ziegler's Beiträge Bd. 11, 1892, S. 353, 355, 369.

des Bindegewebes bei nur geringfügiger und beschränkter Zelldegeneration zu verstehen. Insbesondere besteht eine gewisse Schwierigkeit, die starke Zunahme des Bindegewebes zwischen den Läppchen mit den Veränderungen weniger Zellen der entfernter gelegenen Läppchen, selbst unter Berücksichtigung der oft so frappanten Erscheinungen von Fernwirkung bei entzündlichen Processen, in Einklang zu bringen.

So fand auch Janowski reichliche Wucherung des interlobulären Bindegewebes, das zuweilen grosse Heerde bildet, ohne dass eigentliche Gewebs-Nekrosen vorangegangen sind. „Die Leberläppchen sind an vielen Stellen deutlich comprimirt, abgeplattet, die Zellen selbst behalten ihre regelmässige Form, sind in der Mitte der Läppchen vieleckig, am Rande etwas abgeplattet. Alle nehmen Kern- und Grundfarbe an. Nur stellenweise findet man mehr oder weniger mit Galle gefärbte Zellen, deren Kern aber deutlich erhalten ist.“

Lässt sich das Missverhältniss zwischen den kleinen und meist ziemlich frischen Nekrosen und der ausgedehnten interlobulären Bindegewebs-Bildung immerhin aus einer lebhafteren Reaction der Binde substanz erklären, die rein mechanische Entstehung ihrer Neubildung, so bestechend sie auch sein mag, dürfte demnach wohl kaum ganz befriedigen. Denn warum, muss man mit einer gewissen Berechtigung fragen, folgt nicht überall eine ausgiebige, gewissermaassen über das Ziel hinausgehende Bindegewebs-Wucherung der Nekrose? Erst jüngst haben wir durch Chiari<sup>1)</sup> erfahren, dass selbst bei den durch Infarcte, „atrophische, rothe Infarcte“, durch Verstopfung von grösseren Aesten der Vena portae erzeugten Nekrosen keine Schwielenbildung in der Leber eintritt, und dass auch bei embolischer Verstopfung der interlobulären kleinen Pfortader-Aeste wohl regelmässig um die nekrotischen Heerde nur eine, nicht einmal besonders mächtige, incapsulirende Schwiele aus leicht kleinzellig infiltrirtem, faserigem Bindegewebe zu Stande kommt. Das Gleiche gilt auch vom Verschluss kleiner Aeste der Arteria hepatica.

Der Schluss liegt wohl sehr nahe, dass bei der hyper-

<sup>1)</sup> Erfahrungen über Infarct-Bildungen in der Leber des Menschen. Zeitschrift für Heilkunde, XIX. Bd., V. u. VI. H., 1899.

trophischen Cirrhose, mag Nekrose vorhanden sein oder fehlen, die Bindegewebs-Bildung einen mehr selbständigen Charakter hat.

Der Icterus ist ein sehr gewöhnlicher Befund bei der hypertrophischen Cirrhose, wenn auch nicht in dem Anfangstadium, wie sich bei einem Vergleich der verschiedenen Fälle sofort ergibt. Meist geht eine längere Zeit, Wochen, Monate dauernde Erkrankung — Verdauungsstörungen, Erbrechen, Anschwellen des Abdomens — dem Icterus voraus<sup>1)</sup>. Diese Periode dürfte höchst wahrscheinlich zusammenfallen mit dem Beginn der Bindegewebs-Bildung in der Umgebung der Gallengänge, die vielleicht noch ohne Einfluss auf die Entleerung der Galle war, oder da und dort, ohne diese nennenswerth zu behindern, nur vorübergehend eine Stauung erzeugte. Ausgeschlossen ist es dabei keineswegs, dass gelegentlich in Folge besonderer Verhältnisse eine stürmische Pericholangitis zu einer stärkeren Gallenstauung sich gesellt.

Einfach katarrhalische, auf die gröberen Gallengänge localisirte Processe dürften als ätiologisches Moment nur eine untergeordnete Rolle bei der Bindegewebs-Bildung spielen, da selbst bei länger dauerndem Katarrh der Gallenwege stärkere Wucherungen des Stroma fehlen können.

Was nun die Ursache der pericholangitischen Wucherung ist, hierüber geben die bisher beschriebenen Fälle nicht genügenden Aufschluss. Erst mit Benutzung weiteren Materials wird mit der Zeit bessere Einsicht in den noch räthselhaften Process gewonnen werden.

Auch der in den späteren Stadien auftretende Icterus ist ja leicht verständlich, wenn man das Fortschreiten der interlobulären Bindegewebs-Wucherung auf die feineren perilobulären Gallengänge als Ursache der Gallenstauung berücksichtigt, die weiterhin zur Parenchym-Nekrose führt. Doch möchte ich es nicht von der Hand weisen, dass toxische und infectiöse Processe hierbei mitspielen. Die zahlreichen Eiterkörper in den Nekrosen und selbst in den feineren Gallengängen legen diesen Gedanken sehr nahe, obgleich es mir nicht möglich war, Organismen nachzuweisen. Auch Janowski, S. 375, hat auf Grund eigener Beob-

<sup>1)</sup> Siehe die Fälle von Freyhan und Heineke.



achtungen den Eiter in den nekrotischen Heerden in einzelnen seiner Fälle mit der Gegenwart von Parasiten in causale Beziehung gebracht.

Ein Zusammenhang zwischen Erkrankung der Gallenwege und Neubildung von Binde substanz dürfte demnach kaum mehr bestritten werden. Wäre aber die Gallenstauung allein entscheidend, so würden zweifelsohne weit häufiger, sei es in Folge von Verstopfung durch einen Stein oder durch Verlegung des Ganges an der Mündung in Folge eines Katarrhs, sei es durch Tumoren, Abknickung oder Parasiten u. s. w., eine allgemeine Bindegewebs-Hyperplasie angetroffen werden. Wir finden aber um die Nekrosen wohl schon frühzeitig reactive Vorgänge, und später, nach Resorption der Zerfallsproducte, Narben- oder Cystenbildung oder Abscesse.

Auch nach experimentell erzeugter Stauung tritt keineswegs Lebercirrhose ein, wenn nicht der entzündliche Process längs der Gallengänge sich entwickelt hat (Legg u. Litten). Dies schliesst ja keineswegs aus, dass die Entzündung in den Gallenwegen begonnen und sich von da weiter nach aussen verbreitet hat (Janowski).

Es muss sich demnach um eine Schädlichkeit handeln, welche die entzündliche pericholangiitische Wucherung der gröberen Gänge und weiterhin auch der feineren perilobulären, wie die Gewebs-Nekrosen, veranlasst. Gallenstauung kann dabei schon frühzeitig, manchmal in Intervallen auftreten, mitunter nachdem der entzündliche Process in den gröberen Gängen und deren Umgebung schon zum Stillstand gekommen ist. In diesem Falle würde die Behinderung der Gallenentleerung besonders durch die Verlegung und Compression der feineren Gänge, theils durch das Auftreten von Eiterkörpern und Granulations-Zellen in deren Umgebung, theils durch die Schrumpfung des Bindegewebes ihre Erklärung finden.

---