

Literatur.

1. Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. Nothnagels Pathol. u. Ther. Bd. III, 1903.
 2. Simmonds, Dieses Archiv Bd. 175, 1904.
 3. Canon, Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten. Fischer, Jena, 1905.
 4. Schottmüller, Münch. med. Woch. Nr. 20 u. 21, 1903.
 5. Fraenkel, Eug., Mitt. a. d. Grenzgeb. der Medizin und Chir. Bd. XI, H. 1, 1903.
 6. Schottmüller, Münch. med. Woch. Nr. 30, 1905.
 7. Lenhartz, Über den diagnostischen Wert der bakteriologischen Blutuntersuchung. v. Leyden-Festschrift Bd. I.
 8. Derselbe, Mikroskopie und Chemie a. Krankenbett, 4. Aufl. 1904.
 9. Schottmüller, Deutsche med. Woch. Nr. 32, 1900.
 10. Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 36, 1901.
 11. Derselbe, Münch. med. Woch. Nr. 38, 1902.
 12. Fraenkel, Eug., Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Mediz. u. Chir. Bd. XII, H. 4, 1903.
 13. Jochmann, Jahrbücher d. Hamburgischen Staatskrankenanst., Bd. VIII, 1901/02.
 14. Fraenkel, Eug., Münch. med. Woch. Nr. 12 u. 39, 1905.
 15. Otten, Beitrag zur Pathogenität des Streptokokkus mucosus. Deutsch. Archiv f. klin. Mediz. Bd. 86, 1906.
 16. Fraenkel, Eug., Dieses Archiv Bd. 183, 1906.
-

XV.

Alkoholismus und Lebercirrhose.

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses am Friedrichshain in Berlin.)

Von
Dr. Felix Klopstock.

Die Beziehungen zwischen chronischem Alkoholgenuss und Lebercirrhose sind häufig Gegenstand der Untersuchung geworden. Die Erfahrung, daß der gewöhnliche Leberbefund bei Potatoren eine Fettleber ist, das Mißlingen der großen Mehrzahl der Experimente, durch chronische Alkoholintoxikation Cirrhose hervorzurufen, und schließlich der Gegensatz, der in

der Auffassung der Cirrhose herrschte, deren Wesen wechselnd in parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen gesehen wurde, haben immer von neuem den Blick hierauf gelenkt.

Die Frage ist wiederum durch den Naturforscherkongreß in Breslau (1904) in Fluß gekommen. Kretz (Referat) faßte hier die Cirrhose „als herdweise, rekrudescierende, durch eingeschobene Parenchymdegenerationen modifizierte chronische Atrophie“ auf, als „den Folgezustand von Leberzelldegenerationsattacken“ und versuchte, sie als ein weiteres Entwicklungsstadium der Säuferleber darzustellen. Naunyn (Korreferat) stellte den Alkohol unter den Ursachen der Cirrhose obenan, meinte in Übereinstimmung seiner klinischen Kollegen sagen zu dürfen, daß man da, wo kein Potus vorliegt, nie ohne schwere Bedenken Cirrhose diagnostiziert. v. Hansemann dagegen zweifelte an der alkoholischen Ätiologie der Cirrhose und erklärte, daß man wohl, wenn man sagt, wieviel Menschen mit Cirrhose Potatoren sind, zu einem großen Prozentsatz komme — wenn man aber umgekehrt sieht, wieviel Potatoren Cirrhose bekommen, es nur eine sehr geringe Zahl sei und er nicht besonders häufig und nicht häufiger als bei Nichtpotatoren bei ihnen gefunden habe, was als eine beginnende Cirrhose gedeutet werden könnte.

v. Hansemann weist hier einen Weg: die Lebern von Potatoren, die aus anderen Gründen zur Sektion kommen, auf latente Frühstadien der Cirrhose zu untersuchen, den ich unter Berücksichtigung statistischer Angaben und der Ergebnisse des Experiments gehen will, um zur Erkenntnis der Bedeutung des Alkohols in der Ätiologie und Genese der Cirrhose zu kommen.

Mitteilungen über das Auftreten der Cirrhose nach Alter, Geschlecht, Beruf und Potatorium liegen zahlreiche vor.

Frerichs nennt den Mißbrauch der Spirituosen unter den Ursachen der Cirrhose an erster Stelle. Unter seinen 36 Fällen hatten 12 eingestandenermaßen Branntwein im Übermaß getrunken; von den übrigen waren mehrere des Lasters verdächtig. Auch das häufige Vorkommen in den Seestädten Norddeutschlands und Englands schreibt er der dort herrschenden Verbreitung des Genusses starker Alkoholika zu; 20 seiner Fälle kommen

auf das männliche, 16 auf das weibliche Geschlecht, 20 fallen dem Alter nach zwischen das 50. und 70. Lebensjahr.

Auch Bamberger schuldigt in einem Drittel seiner Fälle übermäßigen Alkoholgenuss als Ursache an.

G. Förster hat unter 3200 Sektionen aus Virchows Institut 31 Fälle von Cirrhose = 1 %, von denen 16 zwischen das 40. und 60. Lebensjahr fallen.

H. Lange findet in Kiel (bei Sektionen von Individuen über 15 Jahr) Lebercirrhose bei 1835 Männern 43 mal = 2,34 %, bei 1296 Frauen 13 mal = 1 %, diffuse Bindegewebshyperplasie bei Männern 49 mal = 2,76 %, bei Frauen 9 mal = 0,7 %. In der Hälfte aller dieser Fälle ist Alkoholismus nachweisbar.

Price hat unter 142 Fällen von Cirrhose 108 Männer und 34 Weiber; Alkoholmissbrauch ist in 72 Fällen sicher, in 8 bis 9 wahrscheinlich, in 50 Fällen nicht erwähnt, in wenigen entschieden geleugnet.

Mangelsdorf führt bei seinen 49 Fällen hypertrophischer Cirrhose 19 bestimmt auf Alkohol zurück; 5 Fälle sind reichlichen Schnapsgenusses verdächtig.

Fürbringer erwähnt, daß gegen die Hälfte seiner Fälle hypertrophischer Cirrhose stattliche Säufer gewesen sind.

Dickinson fand unter 149 Männern, deren Gewerbe in irgendeiner Beziehung zu alkoholischen Getränken stand, 22 mal Lebercirrhose, unter 149 anderen, bei denen solche Beziehung fehlte, 8 mal.

Naunyn hat unter seinen Cirrhosefällen 135 Männer, von denen 18 geständige Säufer und 83 geständige Trinker sind, und 35 Frauen, unter denen 7 geständige Trinker sind.

Diese statistischen Angaben ergeben demnach, daß die Lebercirrhose nach Anamnese und starkem Überwiegen des männlichen Geschlechts unstreitig vorzugsweise Potatoren befällt, aber eine im Vergleiche zur Verbreitung des Potatoriums seltene Erkrankung ist, sich meist erst nach Jahrzehntelangem Genusse von Spirituosen zu entwickeln scheint und in mindestens der Hälfte aller Fälle jeder Beziehungen zu chronischem Alkoholgenuss entbehrte.

Nun zu den Ergebnissen der Experimente, durch chronische Alkoholintoxikation Cirrhose zu erzeugen.

Ruge fand bei seinen nicht länger als über 3 Monate fortgesetzten Versuchen bisweilen Fettinfiltration der Leber, die sich hauptsächlich auf das Zentrum der Acini beschränkte, sich nur sehr selten über den ganzen Acinus ausbreitete, häufiger bei den am frühesten verstorbenen Tieren als bei denen, denen der Alkohol am längsten gegeben war.

Dujardin-Beaumetz und Audigé haben 18 Schweinen 3 Jahre hindurch Methylalkohol, Kornbranntwein, Rübenbranntwein, Kartoffelschnaps und Absynth eingegeben und an den Lebern Hyperämie und Entzündungsscheinungen erhalten, während die Feststellung wirklich cirrhotischer Veränderungen wegen des normalerweise vorhandenen interstitiellen Gewebes kaum möglich war.

Straus und Blocq sahen bei ihren an Kaninchen unter Anwendung von Äthyl- und Amylalkohol angestellten Experimenten nach ungefähr 3 Monaten Rundzellen in der Umgebung der großen Pfortaderäste und Gallengänge auftreten, die in ihrer Zahl ständig zunahmen, schließlich kreisförmig die Peripherie der Acini umgaben und an einzelnen Stellen kleine Inseln von Lebersubstanz gleichsam abschnürten.

Claude Bernard hat bereits 1873 über Experimente Zénon Pupiers berichtet, die dann 1888 veröffentlicht wurden. Zénon Pupier will bei Hühnern und Kaninchen mit Absynth interstitielle Hepatitis, mit Rotwein Hypertrophie der Leberzellen mit Einlagerung von Körnchen, mit Weißwein Atrophie der Leberzellen und secundäre Cirrhose, mit reinem Alkohol herdförmige interstitielle Hepatitis, daneben Atrophie der Leberzellen und Verdickungen der Gefäßwand erzielt haben.

Afanassijew machte die Versuche an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten und erzielte bei Verfütterung von Alkohol unter wechselnden Zusätzen von Amylalkohol Fettinfiltration in den Sternzellen, weiterhin in der Peripherie der Läppchen parenchymatöse Degeneration der Leberzellen, dann Lymphstauung und bei Kaninchen Rundzelleninfiltration um die Gallengänge, — bei Injektion von geringen Alkoholdosen in die Pfortader Zelldegenerationen,

Erweiterung der Kapillaren und Blutstauung, bei größeren Dosen völlige Nekrosen, die sich gegen das übrige Lebergewebe in einer Demarkationslinie absetzten, in der er fettige Degeneration, Vermehrung von Bindegewebszellen, Auftreten von Riesenzellen beobachten konnte.

v. Kahlden verwandte Hunde, Kaninchen, Enten, Hühner, Tauben — Versuchsdauer in einem Falle bis zu einer Zeit von 243 Tagen und einer Gesamtmenge von 20540 ccm Äthylalkohol — und erhielt Verfettung teils in den Leberzellen selbst, teils in den Sternzellen, die sich von dem Fettgehalt der normalen Leber durch ihre größere Menge und durch ihre unregelmäßige Verteilung auszeichnete, sehr starke Hyperämie der Leber, keine Spur von Cirrhose oder auch nur einer Rundzellenansammlung in der Capsula Glissoni.

Mertens wählte eine völlig andere Versuchsanordnung und ließ, um eine ständige Aufnahme kleinstter Dosen Alkohol zu erreichen, Kaninchen in mit Alkoholdampf gesättigter Atmosphäre verweilen. Er konstatierte eine sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit der Tiere; bei einer Reihe von ihnen fand er weitgehende Veränderungen der Leberzellen, hier auch einen reichlichen Ascites, der in seinen Fällen von der Masse des zerstörten Parenchyms und nicht von der Bindegewebsentwicklung abhängig zu sein scheint, in einer zweiten Reihe die Leber von vermehrtem Volumen, derber Konsistenz mit nur geringen Zelldegenerationen, weiterhin in allen Fällen lange genug fortgesetzten Intoxikation eine beginnende Cirrhose. Die im übrigen ausführliche Arbeit behandelt gerade die Entstehung der interstitiellen Veränderungen unzulänglich.

Friedenwald stellte Experimente an 120 Kaninchen bei einer Dauer der Versuche bis zu 4 Jahren und einer täglichen Dosis von 5 bis 8 g absoluten Alkohols in verdünntem Zustande an und konnte in keinem Falle auch nur beginnende Cirrhose erzeugen.

Dahlstrom, Duckek, Magnan, Lafitte, Strassmann haben schließlich mit Alkohol vergleichbar experimentiert.

Die überwiegende Mehrzahl aller dieser Experimente, durch chronische Alkoholintoxikation Cirrhose zu erzeugen, sind also ergebnislos geblieben; gerade die Versuche v. Kahldens, die

sich durch die Anzahl der Versuchstiere und Tierarten und genauen Tabellen auszeichnen, haben keinen Erfolg gezeitigt. Nur vereinzelt liegen Resultate vor, die als positive gedeutet worden sind und nun das Gemeinsame — ich sehe von den seltsamen Resultaten Pupiers ab — haben, daß sie für Kaninchen gelten.

Nun sind gerade die Kaninchenlebern sehr häufig parasitenthaltig (*Psorospermien*), die lokale Bindegewebsbildung zu erzeugen imstande sind, und weisen überhaupt nicht selten cirrhotische Veränderungen auf (*Siegenbeek van Heukelom*). In Versuchen, die die Durchlässigkeit der normalen Darmschleimhaut für Bakterien prüfen sollen, erscheint die Keimdichte ihrer Darmschleimhaut als eine beschränkte, gerade bei ihnen sind verfütterte Bakterienmengen (*Saprophyten*) innerhalb der Verdauungszeit in den Organen und im Blute nachweisbar (*Ficker*). Mertens hat in seinen Kaninchenlebern nicht nur *Psorospermien*, sondern auch tuberkelähnliche Gebilde als Nebenbefund, die, je länger die Dauer des Experiments, desto häufiger angeführt werden.

Auch die Experimente zum Studium der Regeneration des Lebergewebes hatten bei ihnen Ergebnisse, die hier Erwähnung verdienen. v. Podwyssozki jun. wählte hierzu Schnitt- und Stichwunden, Kompressionen, Ausschneiden keilförmiger Stücke und machte bei ihnen — ähnlich verhielt sich das Meerschweinchen — die Erfahrung, daß, während bei der Ratte und der Katze auch bei stärkeren Verletzungen ein sehr rascher Ersatz durch Wucherung vom Leberparenchym, weniger von den Gallengängen aus stattfand und nur eine ganz geringfügige Narbe zurückblieb, gerade hier neben einem außerordentlich üppigen Wachstum der Gallengänge eine sehr reichliche und über den ursprünglichen Defekt hinausgehende Wucherung von Bindegewebe stattfand, das erst später wieder durch neu gebildetes Leberparenchym ersetzt wurde. Und auch Ponfick stellte in seinen bekannten Experimenten, bei denen im rückbleibenden Parenchym nur der funktionelle Reiz wirken konnte, bei Kaninchen fest, daß neben der Proliferation am Epithel und im genauen Verhältnis zu deren Intensität sich Ansammlungen von Rundzellen in der Capsula Glissoni bildeten, die er für

Wanderzellen und Kerne des Adventitiabindegewebes ansprechen möchte. Ich verweise hierauf, weil diese Rundzellenansammlungen, die bei Kaninchen mit der Regeneration von Lebergewebe einherzugehen scheinen, nun bei Experimenten, bei denen Untergang und Aufbau von Leberparenchym eine Rolle spielen, als Narbenbildung oder interstitielle Entzündung ausgegeben werden können.

Schließlich sind ja — und dies gilt für alle Experimente — die Einzeldosen pro Kilo Körpergewicht berechnet weit höhere, als der Alkoholaufnahme bei dem Menschen entspricht. Straus' und Bloëqs Kaninchen fielen stets in einen mehrere Stunden anhaltenden komaartigen Rausch; Afanassijew teilt mit, daß man beim Öffnen der Höhlen einen deutlichen Spiritusgeruch, besonders den nach Amylalkohol, wahrnahm; Merten's Kaninchen hausten ständig in einer mit Alkoholdampf gesättigten Atmosphäre.

So scheint mir mit diesen interstitiellen Veränderungen, die nur vereinzelt und nur bei Kaninchen gesehen wurden, die Cirrhose erzeugende Wirkung des Alkohols durchaus nicht bewiesen zu sein, und ich gehe nun zur Untersuchung der Lebern von Potatoren über, die am ehesten Aufklärung geben muß.

Ich gebe in der folgenden Tabelle die Befunde von 25 Potatoren, die im Laufe des Jahres 1905 zur Sektion gekommen sind, bei denen anamnestisch reichlicher Alkoholgenuss feststand und in einer Reihe von Fällen der Tod im Delirium erfolgte.

Es liegen hier alle Grade der Fettleber vor. In einer Reihe von Fällen sind die Lebern vergrößert, von erhöhtem Gewicht, von teigiger Konsistenz, — in andern Fällen wiederum nicht voluminöser, als das normale Organ, und die Konsistenz ist eher schlaff zu nennen. Die Farbe schwankt je nach dem Grade der Verfettung und dem Blutgehalte zwischen dem lehmgelben und dem braunroten. Die acinöse Zeichnung ist meist verwischt und nur bei gleichzeitiger Stauung deutlich.

Die Verteilung des Fettes ist diffus oder unregelmäßig und fleckig; bei gleichmäßiger Ausbreitung sind die Fetttröpfchen meist gleich groß, besonders bei fleckigem Auftreten von wechselnder Größe und mehrere feine Tröpfchen in einer Zelle. In den nicht verfetteten Partien erscheinen vereinzelt

Nr.	Hauptdiagnose	Leberbefund
1	(Delir. potatorium.) Haemacthos genu dextr. Infiltratio adiposa cordis. Nephritis parenchym.	Leber vergrößert, von graugelber Farbe und schlaffer Konsistenz. Verfettung fleckweise, in den nicht verfetteten Partien Zellgrenzen undeutlich, Protoplasma trüb, Kerne aber gut erhalten. Gallengänge deutlich vermehrt. Capsula Glissoni o. B., eher spärlich zu nennen.
2	Pneumonia fibrinosa. Pleuritis serofibrin. Gastritis chron.	Geringe diffuse Verfettung. Leichte Stauung. Keine interstitiellen Veränderungen.
3	Erysypelas facili. Adipositas cordis. Nephritis parenchymatosa.	Hochgradige Verfettung; nur vereinzelte Becken und Zellkomplexe, die fast regelmäßig der peripherischen Zone der Acini angehören, sind von Verfettung frei und weisen große, helle Zellen mit schönem, blasigem Kerne auf. Bindegewebe nicht vermehrt.
4	Empyema pleurae sin. Arteriosclerosis. Gastritis chron.	Verfettung speziell in peripherischen Abschnitten der Acini. Caps. Glissoni ist sehr zahlreich und schiebt sich septenförmig zwischen die Läppchen vor, umschließt an einzelnen Stellen kleine Parenchyminseln. Gallengänge leicht vermehrt.
5	Adipositas univers. Polysarcia cordis. Tracheitis, Bronchitis catarrh. diffusa. Gastritis chron.	Auf der Oberfläche und dem Querschnitte fallen grauweiße, nicht deutlich hervorspringende Knötchen von ungefähr Stecknadelkopfgröße auf; sie entsprechen vielfach gewucherten, in allen Richtungen getroffenen Gallengängen. Zentralvenen und Kapillaren erweitert und mit roten Blutkörperchen gefüllt, zentrale Zellen zerfallend, die übrigen Zellen abgeplattet.
6	Arteriosclerosis et Atheromatosis. Hypertrophia et dilatatio ventr. sin. cordis.	Zentralvenen und Kapillaren stark mit roten Blutkörperchen gefüllt. Zentrale Partien atrophisch und zerfallend, peripherische gut erhalten. Caps. Gliss. ohne Veränderungen.
7	Phlegmonabrac.sin. Endocarditis verrucosa valv. mitr. et aortae. Hyperplasis lienis pulposa.	Verfettung ausgesprochen fleckweise, es sind wechselnd ein großer Fettropfen und zahlreiche feine Tröpfchen in einer Zelle. Caps. Gliss. leicht vermehrt und zellreich; Rundzellen schieben sich zwischen die Läppchen ein und drängen sich zwischen die Zellen angrenzender Zellbalken ein.
8	Hitzschlag, Polysarcia cordis. Arteriosclerosis.	Fleckige Verfettung ohne Bevorzugung zentraler oder peripherischer Abschnitte der Acini. Keine interstitiellen Veränderungen.
9	Fractura baseos crani. Haematoma galiae. Haemorrhagia cerebri ex contusione.	Starke Verfettung, nur vereinzelte Zellbalken oder -gruppen von Verfettung frei. Bindegewebe stellenweise leicht vermehrt und von leicht erhöhtem Kernreichtum.

Nr.	Hauptdiagnose	Leberbefund
10	Stenosis et insufficiencia valv. mitr. Hypertrophia et dilatatio ventr. dextr. cordis.	Ausgesprochene Stauung, geringe Verfettung der peripherischen Zone. Keine interstitiellen Veränderungen.
11	Gangraena lob. inf. sin. pulm.	Geringe diffuse Verfettung, leichte Stauung.
12	(Delir. potat.) Panaritium. Infiltratio adiposa myocardii.	Leberzellen in hohem Grade verfettet. Das Bindegewebe ist deutlich vermehrt, von Rundzellen infiltriert, drängt sich zwischen die Läppchen ein und umgibt kleine Gruppen von Verfettung völlig freier, gut erhaltener Leberzellen. Gallengänge leicht vermehrt.
13	Nephritis interstit. chron. Arteriosclerosis.	Geringe Verfettung der peripherischen Zone, Stauung. Keine interstitiellen Veränderungen.
14	Adipositas cordis. Myocarditis interstit. chron. Arteriosclerosis.	Erhöhter Fettgehalt. Caps. Gliss. ohne Besonderheiten.
15	(Delir. potat.) Erysipelas facili. Infiltratio adiposa myocardii.	Diffuse Verfettung geringen Grades. Keine interstitiellen Veränderungen.
16	Gangraena pulm. sin. Empyema pleurae sin.	Verfettung ausgesprochen fleckweise. Acinöser Aufbau unregelmäßig. An der Peripherie der Acini mehrfach Zellen, die durch Größe, Freisein von Verfettung, unregelmäßige Gruppierung auffallen. Gallengänge leicht vermehrt. Keine interstitiellen Veränderungen.
17	(Delir. potatorium.) Pneumonia fibrin. dextr. Myocarditis interstit. chron. Nephritis parench.	Bereits makroskopisch sind in der braungelben, ein wenig vergrößerten Leber zahlreiche dunkel gefärbte Stellen sichtbar. Sie entsprechen Lebergewebe, das sich in beginnender Coagulationsnekrose befindet, nicht mehr recht voneinander abgrenzbare Zellen mit getrübtem Protoplasma, gerade noch sichtbarem Kerne aufweist. Deutliche Rundzelleninfiltration in der Caps. Gliss. und um die Zentralvenen herum. Gefäße deutlich verdickt, Lumen verengt.
18	Pneumonia fibrin. Myocarditis parenchym. Nephritis parench. Gastritis chron.	Leberzellen diffus verfettet, Verfettung gleichmäßig durch den ganzen Acinus verbreitet. Caps. Gliss. ohne Veränderungen.
19	Unus ventriculi. Bronchitis catarrh. diffusa.	Fleckweise Verfettung. Die größeren und mittleren Gallengänge von einem derbfaserigen, kernarmen Bindegewebe umschlossen (Pericholangitis fibrosa).

Nr.	Hauptdiagnose	Leberbefund
20	Fractura baseos crani. Contusio cerebri. Oedema et Hyperaemia pulmonum.	Hochgradige Verfettung. In der Caps. Gliss. deutliche Bindegewebs- und Kernvermehrung; Rundzellen legen sich in ganz schmalen Septen zwischen die Leberläppchen ein, umgeben jedoch nirgends die Acini völlig.
21	Arteriosclerosis et Atheromatos. Gastrotritis chron.	Geringe Verfettung, ausgesprochene Stauung.
22	Infiltr. adipos. myocardii. Hypertrophy ventr. sin. cordis. Arteriosclerosis et Atheromatos.	Erhöhter Fettgehalt, leichte Stauung. Caps. Gliss. ohne Veränderungen.
23	Carcinoma oesophagi. Abscessus retropharyngealis.	Ausgebildete Cirrhose. Zwischen den Parenchyminseln, die sich durch ihre unregelmäßige Gestalt und exzentrische Lage der Zentralvenen von den ursprünglichen Acini unterscheiden und stark verfettet sind, eine schmale Lage dünnfaserigen Bindegewebes, das von Rundzellen infiltriert ist, Gruppen von Verfettung völlig freien Leberzellen, Reihen von Zellen, die Übergangsbilder zwischen Gallengangsepithelien und Leberzellen liefern und zahlreiche Gallengänge enthält.
24	Myocarditis interstit. chron. Arteriosclerosis et Atheromatosis.	Geringe Verfettung, ausgesprochene Stauung. Keine interstitiellen Veränderungen.
25	(Delir. potator.) Hypertrophy ventr. utrinque cordis. Nephritis parench. chron.	Verfettung fleckig; acinöser Aufbau etwas unregelmäßig; Gruppen von von Verfettung freien, hellen Leberzellen, besonders an die Caps. Gliss. angrenzend. An einzelnen Stellen erscheint das Bindegewebe leicht vermehrt und von etwas erhöhtem Kernreichtum.

die Zellen schlecht voneinander abgrenzbar, mit trübem und gekörntem Protoplasma.

Eine Unregelmäßigkeit des acinösen Aufbaues ist mehrfach deutlich sichtbar. In einigen Fällen sieht man, ohne daß der Unterschied gegen das übrige Parenchym so ausgesprochen wäre, wie in dem von Kretz abgebildeten Falle, in peripherischen Abschnitten der Acini Zellgruppen oder Zellbalken, die durch Größe, unregelmäßige Lagerung, Freisein von Verfettung auffallen, bei denen es sich wohl mit Kretz um compensatorisch neu gebildete Leberzellen handelt. Vereinzelt sind auch die Gallengänge leicht vermehrt, und in einem Falle besteht eine

adenomartige Wucherung von Gallengängen, die sich schon makroskopisch als Knötchen von ungefähr Stecknadelkopfgröße präsentieren.

Und nun zu den interstitiellen Veränderungen. In einem Falle (19) sind große und mittlere Gallengänge von schmalen Bindegewebsringen umgeben. Fall 9 und 25 ist stellenweise Menge des Bindegewebes und Kernreichtum leicht erhöht. In einem Falle von Pneumonie (17), wo zwischen leicht verfetteten Partien makroskopisch durch ihre dunklere Färbung auffallende Stellen beginnender Nekrose stehen, ist in der Capsula Glissoni, wie um die Zentralvenen herum deutliche Rundzelleninfiltration vorhanden.

Fall 7 und 20 ist das Bindegewebe der Glissonschen Kapsel vermehrt und infiltriert, Rundzellen schieben sich von ihr aus zwischen die Acini vor und drängen sich zwischen die Zellen angrenzender Zellbalken ein. Noch etwas weiter scheint der Prozeß in den Fällen 4 und 12 gediehen, wo das vermehrte und sich septenförmig zwischen das Parenchym einlegende Bindegewebe reich von Rundzellen infiltriert ist und kleine Gruppen von Leberzellen und junge Gallengänge umschließt. Eine ausgebildete Cirrhose ist in einem letzten Falle vorhanden (23): Die Parenchyminseln, die hochgradig verfettet sind und sich durch ihre wechselnde Größe und unregelmäßige Lage der Zentralvenen von den ursprünglichen Acini unterscheiden, sind nun völlig von Bindegewebe umschlossen, das neben zelliger Infiltration Komplexe von hellen, von Verfettung völlig freien Leberzellen, Zellreihen, die die Mitte zwischen Gallengangsepithelien und Leberzellen zu halten scheinen, und vielfach gewucherte Gallengänge aufweist.

Diese interstitiellen Veränderungen erscheinen keineswegs als Reaktion auf Umgestaltungen des Parenchyms. Degeneration und regenerative Veränderungen sind auch da, ohne daß nur eine Spur von Rundzellenansammlungen oder Bindegewebsbildung vorhanden wäre. Den Vergleich mit einer Narbenbildung verbietet ebenso ihre Entstehung, wie das Auftreten an der Peripherie der Acini, während das toxische Agens die Leber gleichmäßig trifft. Ihre Häufigkeit entspricht den Ergebnissen der Statistik: Die Mehrzahl der Potatorenlebern

ist von ihnen völlig frei, anderseits kommen sie Potatoren weit öfter wie Nichtpotatoren zu, wie der Vergleich mit Befunden an Nichtpotatoren ergiebt.

Wie bei den experimentellen Resultaten mit chronischer Alkoholintoxikation muß ich auch wieder bei diesen Ergebnissen verweilen. Die interstitiellen Vorgänge sind mehrfach Gegenstand einer ganz anderen Auffassung geworden. Ackermann sieht die Bindegewebsbildung nicht als direkte Folge einer auf die Leber einwirkenden Schädigung an, sondern vielmehr als eine demarkierende Entzündung, welche erst durch die degenerative Veränderung der Leberzellen selbst ausgelöst werde, als den Ausdruck eines secundären, reaktiven, ja salutären Prozesses, welcher die nachteiligen Wirkungen des primären Vorgangs zwar nicht ganz zu beseitigen, aber doch einzuschränken und zu verzögern vermag. Neuerdings ist es dann Kretz, der verwandte Anschauungen vorträgt, dessen Definition der Cirrhose ja bereits wiedergegeben wurde. Kleine Degenerationsherde, Abschmelzung der degenerativen Partien, Hinterlassung kleinster verödeter Bezirke, Regenerationsvorgänge an der Peripherie der Läppchen und wahrscheinlich auch in den Zellbalken selbst und schließlich die Produktion eines an elastischen Fasern reichen Narbengewebes an den Stellen degenerativer Abschmelzung umgebauten und arteriell besser versorgten Lebergewebes sollen das Bild der Cirrhose entstehen lassen. Gerade die Auffassung der interstitiellen Veränderungen bildet ja mit den Kernpunkt der ganzen Frage und verlangt ein Eingehen hierauf.

Der Prozeß kann nicht mit einer demarkierenden Entzündung verglichen werden, der, wie schon Krönig hervorhob, interacinös beginnt und niemals krankes und gesundes Gewebe voneinander absetzt, oder gar ein salutärer genannt werden: Die Potatoren, bei denen er sich einstellt, gehen schließlich an der Erkrankung ihrer Leber zugrunde und die anderen nicht. — Die bessere arterielle Versorgung, mit der Kretz den Ersatz gerade peripherischer verödeter Bezirke durch Narbengewebe erklären will, gibt den Grund für das vorzugsweise Auftreten regenerativer Veränderungen in peripherischen Abschnitten der Acini ab; die Rolle, die dem vielfachen Umbau des Lebergewebes zugeschrieben wird, sehe ich nicht erwiesen.

Auch die Potatorenlebern, über die Kretz berichtet, sprechen nicht in seinem Sinne. Er sagt: „Die Intercalierung jungen Leberparenchyms findet nicht nur in der cirrhotischen Leber statt, sie gehört dem Vorstadium der Cirrhose, der vorangehenden Leberhypertrophie der Potatoren an; das zeigt beispielsweise die Leber eines an Erysipel verstorbenen Potators, die bei mäßiger Consistenz und kaum vermehrtem Bindegewebe schon deutlich ungleichförmig granuliert ist.“ Und in Breslau demonstrierte er das Präparat eines Potators, das sehr deutlich die Intercalierung der hellprotoplasmatischen Leberzellen in der portobiliären Zone, wohl den ersten An- und Umbau des Lebergewebes zeige. Da spielt sich also Untergang und Aufbau von Lebergewebe ohne eine Spur von Bindegewebsbildung ab, und es ist nicht einzusehen, warum sich unter ihrem Einflusse plötzlich ein ganz anderes Bild entwickeln soll.

Ebenso reden die akuten und subakuten Degenerationen der Leber solchen Anschauungen nicht das Wort. Bei der akuten gelben Leberatrophie finden weitgehendste Parenchymzerstörungen der Leber und regenerative Vorgänge ohne jegliche Bindegewebsbildung statt. In den Fällen, die mit kleinzelliger Infiltration und Bindegewebsbildung einhergehen, wie sie, akut verlaufend, Meder und Stroebe beschrieben und zusammengestellt und subakut Stroebe, v. Kahlden, Kretz und andere mitgeteilt haben, erscheinen diese abhängig von dem toxischen Reize und nicht von vielfachem Umbau des Parenchyms. Und unter den Fällen mit weit gediehenen Heilungsvorgängen, mit dem Ausgang in multiple knotige Hyperplasie, über die Marchand⁽²⁾, Barbacci, Steinhaus, Yamasaki berichtet haben, ist wohl in den ersten 4 Fällen in dem zwischen den Knoten stehendem Gewebe, neben erhaltenen Leberzellen, neugebildeten Gallengängen — sie fehlen im Falle von Steinhaus — ektatischen Kapillaren, Erythrocyten ein etwas vermehrtes und von Rundzellen infiltriertes Bindegewebe vorhanden; im Falle Yamasakis besteht jedoch bei einer Frau, die vor 4 Jahren im Anschluß an einen Partus praematurus einen fiebigen Prozeß durchmachte und seitdem das klinische Bild der Cirrhose darbot, ein totaler Umbau der

Leber: in der verkleinerten Leber stehen scharf abgegrenzte prominente, aus neugebildetem Lebergewebe bestehende Knoten, zwischen ihnen Partien, in denen restierendes altes und es substituierendes junges, großzelliges Leberparenchym wechseln — und trotz der Dauer der Zeit und dem totalen Umbau keine Spur von Bindegewebsvermehrung: „Das die größeren Gallengänge und die Pfortader begleitende Bindegewebe ist vielmehr geradezu spärlich zu nennen und enthält nur sehr wenige Rundzellen.“

Und auch das Verhalten der Stauungsleber widerspricht einer solchen Auffassung, wenn man einen grundsätzlichen Unterschied zentraler und peripherischer Abschnitte der Acini nicht zulassen kann. Hier kommt es — ich folge der Arbeit Eisenmengers — auf dem Boden zentraler Atrophien weder zu einer den Vorgängen bei der Cirrhose vergleichbaren Bindegewebbildung, eine Cirrhose cardiaque existiert nicht, noch unter dem Einflusse von Leberzelldegenerationsherden zu einem entsprechenden Umbau des Parenchyms. „Das neugebildete Parenchym, wie es sich kompensatorisch besonders bei jüngeren Individuen entwickelt, bildet nicht atypische Inseln und Zellgruppen, sondern setzt sich in mehr typischer Weise an der Peripherie der Acini an.“

Und, wie diese Beispiele zeigen, daß Untergang und Aufbau von Parenchym noch keine Cirrhose hervorrufen, so lehren alle experimentellen Cirrosen, die durch subcutane und intraperitoneale Injektion bakterienhaltigen Materials erhalten wurden, daß sich als Beginn der Cirrhose kleinzellige Infiltration der Glissonschen Kapsel einstellt, und nicht erst auf dem Boden vielfachen Umbaues des Parenchyms entsteht!

So verlasse ich denn die Potatorenlebern damit, daß die interstitiellen Veränderungen, die sich bei einer Minderzahl von Potatoren finden, direkte Folge einer auf die Leber wirkenden Schädigung sind, und nicht eine Reaktion auf parenchymatöse Veränderungen darstellen.¹⁾

Statistisch ergibt sich, daß die große Masse der Potatoren von der Cirrhose verschont bleibt und in über der Hälfte der

¹⁾ vgl. Siegenbeck van Heukelom.

Fälle von Cirrhose jede Beziehung zu chronischem Alkoholgenuss fehlt, experimentell, daß die Mehrzahl aller Versuche trotz Anwendung großer Dosen und besonders schädlicher Alkoholarten nicht einmal eine beginnende Cirrhose erzeugen und die Untersuchung von Potatorenlebern führt zu diesem Resultate, — ich meine, auch wenn man die verschiedene Widerstandskraft der einzelnen Individuen gegen den Alkohol, die Unterschiede in der Menge und Konzentration der aufgenommenen Alkoholika, den Wechsel ihres Gehalts an besonders schädlichen Alkoholarten (Amyl- und Methylalkohol) bedenkt, stellt sich doch der Gedanke ein, dem ja auch schon vielfach Ausdruck gegeben ist, daß das Potatorium gar nicht die Rolle der Ätiologie, sondern nur der Disposition abgibt und auch die Potatoren von Stoffen ihre Cirrhose bekommen, die auch bei Nichtpotatoren Cirrhose hervorzurufen imstande sind.

Nun ist ja über eine große Reihe von Stoffen berichtet worden, die diese Fähigkeit besitzen. Boix ist es gelungen, eine schwere Cirrhose bei Kaninchen durch Fütterung mit niederen Fettsäuren (Buttersäure, Valeriansäure, Essigsäure) hervorzubringen und seine Experimente sind ja vielfach französischen Autoren Anlaß geworden, Cirrhose und chronische Dyspepsie in Verbindung zu bringen. Coen und D'Aintolo haben durch Darreichung von essigsaurem Blei Cirrhose erzeugen können, Rovighi und Portioli durch Fütterung mit karbaminsaurem Ammoniak. Joannovicz konnte nicht nur mit karbaminsaurem Ammoniak, sondern auch mit kohlensaurem Ammoniak Cirrhose hervorrufen und schließt daraus, daß dem Ammoniak die giftige Wirkung zukommt. Wells sah nach subcutaner und intravenöser Injektion von Peptonen in wässriger Lösung Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und vacuolare Degeneration der Leberzellen eintreten.

Aber die Resultate Boix sind von Josselin de Jong, der allerdings kürzere Zeit experimentierte, und von Joannovicz nicht in ihrem Umfange bestätigt worden und es sind nicht die an Magenkarzinom oder Magenerweiterung Leidenden, wie es nach Boix sein sollte, die ihre Cirrhose bekommen; und es sind auch nicht die Menschen mit chronischer Blei-

vergiftung, wie es nach Coen und d'Aintolo, und nicht die Uraemiker, wie es nach Rovighi und Portioli und Joannovicz sein sollte. Hier gilt manches, was ich schon bei der experimentellen Alkoholvergiftung sagte, fortgesetzte Schädigungen des Magendarmkanals scheinen weiterhin eine Rolle zu spielen (Siegenbeck van Heukelom).

Die Resultate mit chronischer Phosphorvergiftung kommen ja für die Ätiologie der Cirrhose des Menschen ebensowenig in Betracht, wie die mit subcutanen Chloroform-Paraffininjektionen, nach denen Mertens eine Cirrhose auftreten sah.

Weiterhin hat aber M. Wolff durch subcutane Injektion von Fäulnisbakterien neben örtlichen käsigen Abscessen und Entzündungsherden in Lunge und Nieren eine interstitielle Hepatitis erzeugt, die von kleinzelliger Infiltration zur Bildung von faserigem Bindegewebe führte. Krawkow rief bei Hühnern, die mehrere Wochen lang ein Infusum von faulendem Pferdefleisch mit ihrem Futter bekamen, deutliche Cirrhose hervor. Dieselbe Wirkung hatten wiederholte Einspritzungen von Pyocyanuskulturen in den Musculus pectoralis der Taube. Roger sah nach fortgesetzten Injektionen des Bacillus septicus putridus nach 14 tägiger bis 2 monatiger Krankheitsdauer sich eine interstitielle Hepatitis entwickeln. Scagliosi erhielt bei Tieren nach wiederholten Impfungen mit für dieselben nicht pathogenen Bakterien eine beginnende Cirrhose. Wera Dantschakoff - Grigorewski konnte bei Kaninchen durch systematische Staphylokokkeninjektionen nach 7—15 Wochen eine Leber mit kleinhöckriger Oberfläche, beträchtlicher Zunahme des Bindegewebes erzeugen, in 2 Fällen eine fortgeschrittene Cirrhose, bei der es zur völligen Umschließung der stehengebliebenen Leberinseln gekommen war. Claude, der bei seinen Versuchen mit Diphtherietoxinen eine leichte interlobuläre Sklerose hervorrief, fand in einem Falle von 6 monatiger Streptokokkenintoxikation eine Leber mit Erhabenheiten, fibrösen Einziehungen und den deutlichen histologischen Veränderungen einer Cirrhose. Brieger teilt mit, daß man nach Einimpfung von Tuberkeln auf Kaninchen und Meerschweinschen öfter Cirrhose der Leber finde. Hanot-Gilbert, Widal-Besançon und Besançon-Griffon erhielten

nach Injektion von Tuberkelbazillen von abgeschwächter Virulenz Cirrhose der Leber. Ebenso berichtet Joannovicz über Cirrhose bei Meerschweinchen, die er nach intraperitonealer Injektion des Harns von tuberkulösen Nierenaffektionen auftreten sah.

Auch die Experimente zur Frage der biliären Cirrhose zeugen von der Bedeutung der Infektion für das Zustandekommen der Cirrhose. H. Meyer ist der erste gewesen, der nach Unterbindung des Ductus choledochus bei Katzen und Kaninchen Vermehrung des Bindegewebes und Eindringen in das Innere der Läppchen fand. Legg kam an Katzen experimentierend zu entsprechenden Ergebnissen. Charcot und Gombault (1876) lenkten dann nach gleichen Versuchen und Resultaten bei Meerschweinchen durch Aufstellung des Begriffes der biliären Cirrhose die allgemeine Aufmerksamkeit hierauf; und seitdem sind ja immer wieder Experimente mitgeteilt worden, die das Entstehen einer Cirrhose nach Unterbindung des Ductus choledochus behandeln. Durch sie alle geht die Erfahrung, daß die Asepsis bei der Vornahme der Operation von großer Bedeutung ist und gerade ein Mangel hieran eine interstitielle Hepatitis entstehen lassen kann.

Mit alle diesen Experimenten stimmen nun eine Reihe Erfahrungen am Menschen ganz überein. Hier sind die bekannten Beziehungen zu den chronischen Infektionskrankheiten: zur acquirierten wie kongenitalen Syphilis, zur Malaria, zur Tuberkulose. Auch dem Typhus (französische Autoren, Naunyn) wird ja eine Rolle in der Ätiologie der Cirrhose zugewiesen. Ebenso liegen eine Reihe Mitteilungen über Bakterienbefunde vor, denen gegenüber gewiß große Kritik am Platze ist. Kirikow will in Fällen hypertrophischer Cirrhose regelmäßig einen Diplococcus aus dem Blute gezüchtet haben, der weißen Mäusen injiziert wiederum interstitielle Hepatitis hervorgerufen haben soll. Adami hat in 20 Fällen atrophischer Cirrhose in Galle, Lymphdrüsen, Körperflüssigkeiten einen charakteristischen, aber polymorphen Bacillus gefunden. Jousset teilte mit, daß er durch subcutane Injektion des Breies zerkleinerter cirrhotischer Lebern in 2 Fällen und der Milzpulpa in einem Falle von Cirrhose Meerschweinchen tuberkulös gemacht habe

Ganz entsprechende Erfahrungen liegen auch an Tieren vor. Bei dem Hornvieh Neu-Schottlands ist 1894—95 eine Krankheit beobachtet worden, die durch Lebercirrhose, Schwelling der periportalen und retroperitonealen Lymphdrüsen, Ascites und vernarbte Magengeschwüre ausgezeichnet war. Adami hat hier Bakterien gefunden, die er eben dann auch bei der atrophischen Cirrhose des Menschen sah. Bei Pferden ist eine Cirrhose bekannt, die meist die hypertrophische, aber auch die atrophische Form aufweist, und zu überreicher Ernährung mit Heu und hiermit aufgenommenen Giftstoffen in Beziehung gebracht wird, nun aber einen ausgesprochen endemischen Charakter hat (Reg.-Bez. Kassel, einige Talniederungen Bayerns). Bei dem Hunde hat Zwaardemaker eine Cirrhose beschrieben, bei der er in den erweiterten und verdickten Gallengängen *Distomum campanulatum* fand. Herr Professor v. Hansemann teilt mir schließlich mit, daß bei Meerschweinchen auch eine Spontantuberkulose vorkomme, die ganz regelmäßig von Lebercirrhose und auch echten Anfällen von Icterus begleitet sei.

So scheinen sich hier die Resultate des Experiments und eine Reihe von Beobachtungen am Menschen und am Tiere in glücklicher Weise zu ergänzen und darauf hinzuweisen, daß Bakterien und Bakterienprodukte bei der Entstehung der Cirrhose eine bedeutsame Rolle spielen, und nun kehre ich zu den Potatoren zurück.

Bei Potatoren besteht eine Herabsetzung der Widerstandskraft gegen eine große Reihe von Infektionskrankheiten, die jetzt auch ihre experimentelle Begründung erfahren hat. Laitinen fand, als er den Verlauf von Infektionskrankheiten unter dem Einfluß des Alkohols experimentell untersuchte, eine Steigerung der Disposition des tierischen Körpers für die Infektion. Goldberg, der die Einwirkung des Alkohols auf die natürliche Immunität der Tauben gegen Milzbrand und Verlauf der Milzbrandinfektion prüfte, sah bei schwerer chronischer Alkoholintoxikation die Immunität der Tauben gegen Milzbrand herabgesetzt. Friedberger, der die Intensität der Choleraembocceptorenbildung als Maßstab nahm, fand bei einmaligen Gaben von Alkohol die Intensität der Antikörperbildung erhöht,

bei fortgesetzter Behandlung mit Alkohol um das 16 fache herabgesetzt. Auch C. Fränkel gelangte zu ähnlichen, aber nicht so eindeutigen Resultaten wie Friedberger.

Bei Potatoren besteht häufig eine chronische Gastritis. Ein Darniederliegen der Funktion des Magens muß unzweifelhaft eine Disposition zur Infektion vom Darme aus abgeben.

Bei Potatoren findet schließlich eine fortgesetzte Schädigung der Leber statt, die gerade schädlichen, vom Darme aufgenommenen Stoffen als Barriere zu dienen und eine entgiftende Funktion¹⁾ zu entfalten scheint. Eine Reihe von metallischen Giften wird hier zurückgehalten, mehrere Alkalioide verlieren bei dem Durchgang durch die Leber einen Teil ihrer Wirksamkeit, schädliche Produkte der Darmfaulnis büßen durch sie an Giftigkeit ein, auch bei Einspritzung von Bakterienextrakten in Pfortaderäste zeigt sich, wie für Typhuskeime, Tuberkel- und Milzbrandbazillen, den *Bacillus pyoganeus* gezeigt wurde, eine erhebliche Abschwächung der Bakterien durch die Leber. Pathologisch-anatomisch sind diese baktriciden Eigenschaften der Leber jedenfalls den Tuberkelbazillen gegenüber deutlich, gehören doch, während man feine, nur mikroskopisch sichtbare Tuberkel bei einem großen Prozentsatz der Tuberkulösen in der Leber findet, ausgedehntere Herde zu den großen Seltenheiten; auch der geringe Gehalt der Lebertuberkel an Tuberkelbazillen ist ja stets betont worden. Kockel fand bei seinen Untersuchungen über die Histogenese des miliaren Tuberkels bei einem 13 Tage nach der Impfung getöteten Meerschweinchen überhaupt keine Bazillen mehr, in einem anderen Falle spärliche, die noch dazu degenerative Veränderungen, wie Zerfall in Körnchen, Aufreibungen zu Keulenform aufwiesen.

So scheint bei Potatoren die Infektion vom Darme aus ebenso sehr begünstigt, wie das Organ geschwächt zu sein, dem nun erhöhte Aufgaben zufallen, und hier ein Mißverhältnis zu bestehen, das ein bevorzugtes Befallensein der Potatoren wohl zu erklären imstande ist.

Zu dieser Auffassung des Potatoriums als disponierendes, nicht als ätiologisches Moment drängen nicht nur die Ergebnisse

¹⁾ vgl. Minkowsky, Rothgerber.

nisse dieser Untersuchungen, mit ihr beginnt sich erst das Verhalten der Milz, des Icterus und des Ascites, der drei Kardinalsymptome der Lebercirrhose, denen ich mich in einer zweiten Arbeit zuwenden will, zu klären.

Herrn Prof. v. Hansemann erlaube ich mir für die Anregung zu dieser Arbeit und das ihr stets entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

- Ackermann, Dieses Arch. 115, 1889.
- Adami, British. med. Journ., 1898.
- Afanassijew, Zieg. Beitr. VIII, 1890.
- Bamberger, Krankheiten des chylopoetischen Systems, 1864.
- Barbacci, Zieg. Beitr. XXX.
- Besançon-Griffon, Gazette des hôpitaux, 1903.
- Bleichröder, Dieses Arch. 177.
- Boix, Thèse de Paris, 1894.
- Brieger, Dieses Arch. 75, 1879.
- Charcot und Gombault, Arch. de phys. norm. et pathol., 1876.
- Dantschakoff-Grigorewski, Zieg. Centralbl. f. Path., 1904.
- Dickinson, Med. chirurg. Transactions, 1873.
- Dieckerhof, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. d. Tiere.
- Dujardin-Beaumetz, citiert nach v. Kahlden.
- Eisenmenger, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 23.
- Ficker, Arch. f. Hygiene, 1905, 2.
- Förster, G., Inaug.-Diss., Berlin 1868.
- Fränkel, C., Berl. klin. Wochenschr., 1905.
- Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten, 1858, 61.
- Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., 1904.
- Friedenwald, refer. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
- Fürbringer, Diskuss., Kongr. f. inn. Med., 1892.
- Goldberg, Centralbl f. Bakteriol., 1901, Bd. 30.
- Hanot-Gilbert, Archiv. générales de méd., 1889.
- v. Hansemann, Naturforscherkongreß, Breslau 1904.
- Heukelom, Siegenbeck van, Zieg. Beitr. XX, 1896.
- Joannovicz, Wien. klin. Wochenschr., 1904.
- Jousset, Gazette des hôpitaux, 1903.
- Kahlden, v., Zieg. Beitr. IX.
- Derselbe, Münch. med. Wochenschr., 1888.
- Kirikow, Zeitschr. f. klin. Med., 36.
- Derselbe, Petersb. med. Wochenschr., 1900, 1904.
- Kockel, Dieses Arch. 143.
- Kretz, Wien. klin. Wochenschr., 1894.

- Kretz, Wien. klin. Wochenschr., 1900.
 Derselbe, Lubarsch-Ostertag, VIII 2, 1902.
 Derselbe, Deutsche pathol. Gesellschaft Breslau, 1904.
 Krawkow, citiert nach van Heukelom.
 Krönig, Dieses Arch. 110.
 Lafitte, Thèse de Paris, 1892.
 Laitinen, citiert nach Friedberger.
 Legg, citiert nach Mangelsdorf.
 Mangelsdorf, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1882.
 Marchand, Ziegl. Beitr. Bd. XXVII, 1895.
 Derselbe, Naturforscher-Kongreß 1902, Karlsbad.
 Mayer, Medic. Jahrb., 1872.
 Mertens, Arch. intern. de pharmacodynamie, Paris et Gent, 1895.
 Meder, Ziegler. Beitr. Bd. XVII, 1895.
 Minkowski, Lubarsch-Ostertag II, 1895.
 Naunyn, Deutsche pathol. Gesellschaft Breslau, 1904.
 Podwyssozky, v., jun., Ziegler. Beitr. I, 1886.
 Ponfick, Dieses Arch. 118, 119, 138. 1889, 90, 95.
 Price, Guys Hospital Report, 1884.
 Quincke, Nothnagels spez. Path. u. Ther.
 Rosenstein, Kongr. f. inn. Med., 1892.
 Rothgerber, Wien, klin. Wochenschr., 1905, 35.
 Ruge, Dieses Arch. 49, 1870.
 Scagliosi, Dieses Arch. 145.
 Stadelmann, Kongr. f. inn. Med. 1892, Leipzig.
 Steinhäus, Prager med. Wochenschr., 1903.
 Straus-Blocq, Arch. de Phys. norm. et path., 1887.
 Stroebe, Ziegler. Beitr. XXI, 1897.
 Thierfelder, Ziemssens Hdb. d. spez. Path. u. Ther.
 Tischner, Dieses Arch. 175, 1904.
 Wegener, Dieses Arch. 55, 1872.
 Wolff, M., Dieses Arch. 67, 1876.
 Yamasaki, Zeitschr. f. Heilkunde 24, 1903.
 Zénon Pupier, citiert nach Ackermann.
 Zwaardemaker, Dieses Arch. 120, 1890.
-