

XXIII.

Über experimentelle, vom Magendarmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Kgl. Universität zu Neapel.)

Von

Dr. Luigi d' Amato,

Privatdozent für Pathologie und klinische Medizin.¹⁾

(Hierzu Taf. XIII.)

Die experimentelle Pathologie hat seit langer Zeit versucht, bei Tieren die verschiedenen Formen der Lebercirrhose hervorzurufen mittelst einiger Stoffe, welche die klinische Erfahrung für die Lebercirrhose des Menschen für verantwortlich hält; die Untersuchungen sind aber fast allein auf die Leber beschränkt geblieben oder haben sich höchstens noch auf die Nieren erstreckt, niemand hat die übrigen Organe systematisch vorgenommen, speziell die abdominalen, welche doch bei der menschlichen Cirrhose meist mehr oder weniger verändert erscheinen.

Deswegen erschien mir eine umfassendere Betrachtung, welche auch die Milz, die Nieren, das Pankreas, den Magendarmkanal mit einschließt, nicht ohne Interesse. Wir haben wirklich in der Klinik die Überzeugung, daß gewisse Gifte, wie der Alkohol und die Produkte der Darmfäulnis, bei langer Einwirkung auf den menschlichen Organismus eine Lebercirrhose zu erzeugen imstande sind, andererseits finden wir auf dem Leichentisch bei Cirrhose nicht nur die Leber verändert, sehr häufig ist auch die Milz, der Magendarmkanal usw. in Mitleidenschaft gezogen.

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen den Veränderungen dieser Organe und denen der Leber? Sind vielleicht die Veränderungen der Leber das Erste und die der übrigen Bauchorgane infolge von Zirkulationsstörungen in der Leber sekundär entstanden? Oder muß man vielmehr daran denken,

¹⁾ Übersetzt von Dr. Carl Davidsohn, Berlin.

daß die Veränderungen der anderen Bauchorgane mit denen der Leber gleichzeitig einhergehen infolge einer schädlichen Wirkung, welche gleichmäßig die übrigen Organe wie die Leber trifft.

Eine Frage, die für die Pathologie des Menschen von großer Bedeutung und ganz und gar nicht einfach zu lösen ist, darf man nicht durch Tierexperimente zu lösen hoffen, mir schien für derartige Untersuchungen die Frage nicht unwichtig zu sein, ob diejenigen Substanzen, welche sicher die Tierleber verändern, auch an den übrigen Bauchorganen ihre schädliche Wirkung in ähnlicher Weise äußern würden.

In diesem Sinne habe ich die folgenden Versuche angestellt, von denen ein Teil unter meiner Leitung von dem Doktoranden Janucci ausgeführt wurde, der sie für seine Dissertation verwendete.

Die von den verschiedenen Autoren benutzten Stoffe zur Erzeugung einer Lebercirrhose sind in erster Linie die Alkohole und in zweiter, in neuester Zeit, die verschiedenen Produkte der Darmfäulnis. Mit Alkohol gibt es seit langer Zeit zahllose Versuche. Schon 1852 hielt Dahlström Hunde monatelang unter Alkoholfütterung zur Erzeugung einer Lebercirrhose; seine Resultate waren negativ, aber trotzdem blieb die experimentelle Inangriffnahme dieser Frage bis auf die jetzige Zeit dauernd auf der Tagesordnung. Ich will nur ganz kurz die Schlüsse der verschiedenen Beobachter angeben.

1853 hatte Duchek gleich negative Resultate, seine Hunde waren aber nicht sehr lange mit Alkohol behandelt.

Kremiansky fand 1868 nicht scharf begrenzte Veränderungen in Leber und Nieren.

Magnan fand 1869 fettige Degeneration der Leber.

1870 fand Ruge bei Hunden und Kaninchen nach drei Monate langer Alkoholbehandlung Hyperämie des Magens, in der Leber fand er fettige Degeneration, besonders im Zentrum der Läppchen.

Zénon Pupier experimentierte 1873 mit verschiedenen alkoholischen Flüssigkeiten (Wein, Absinth, Alkohol) an Hühnern und Kaninchen und fand in der Leber Gefäßerweiterungen und fettige Degeneration der Leberzellen. 1888 nahm er die Versuche wieder auf, ergänzte sie und kam zu dem Schlusse, daß der Absinth interstitielle Hepatitis mit Neubildung von Bindegewebe erzeugt, daß der Rotwein eine fettige Degeneration macht, und daß der Weißwein vorzugsweise Parenchymschädigungen, in zweiter

Linie interstitielle Störungen bringt, während der absolute Alkohol ebenfalls interstitielle und parenchymatöse Veränderungen hervorruft, aber weniger starke als der Absinth.

1879 fand Sabourin ausgedehntere fettige Degeneration im Zentrum der Lobuli.

Etwas später stellten 1884 Dujardin-Beaumetz und Audigé Versuche an 18 Schweinen an, die mit Methylalkohol, Branntwein, Absinth ungefähr drei Jahre lang gefüttert waren. Die Sektion zeigte: Hyperämie des Magens, Stauung in der Leber, histologisch keine Spur einer interstitiellen Hepatitis.

1887 nahmen Strauss und Blocq für ihre Versuche Kaninchen, die sehr lange (bis zu einem Jahre) Mischungen von Äthyl- und Amylalkohol erhalten hatten. Bei der Sektion fand sich nun: Hyperämie der Magenschleimhaut mit Schleimbelag. Leber: Volumen vermehrt, dabei glatt, histologisch zeigte sich ein Auftreten von perilobulären embryonalen Zellen, besonders von periportal gelegenen. Die Rundzellenhaufen waren reichlicher um die Gallengänge als um die Blutgefäße herum. An einigen Stellen verbreitete sich die kleinzellige Infiltration auch in die Zellenzwischenräume, wo man einige Bindegewebsfasern fand. Die Lebervenen und Leberzellen waren vollständig intakt. Auch bei einem ein Jahr lang unter Alkoholfütterung gehaltenen Kaninchen fanden sich dieselben Veränderungen, obwohl in einem geringeren Grade, die Autoren konnten Faserbildung im embryonalen Gewebe nicht sehen.

Mairet und Combemale sowie Straßmann fanden nur fettige Degeneration.

Afanassijew behandelte Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse mit absolutem und Amylalkohol und fand fettige Infiltration in den Sternzellen und darauf fettige Degeneration in den peripherisch gelegenen Leberzellen, Lymphstauung und bei den Kaninchen Rundzelleninfiltrationen um die Gallengänge.

Mit Injektionen von kleinen Dosen in die Vena portae fand er Zellen-degeneration, Kapillarenerweiterung und Stauung, mit größeren Dosen vollständige Nekrose.

Tobaldo beobachtete, daß bei Anwendung von Alkohol, Rotwein, Weißwein während eines Monats eine Vermehrung des Leberbindegewebes auftrat, während der Branntwein nur fettige Degeneration der Zellen hervorbrachte.

Kahlden gelang es 1891 mit Äthylalkohol allein bei Hunden, Kaninchen, Gänsen, Hühnern, Tauben Läsionen der Leberzellen hervorzurufen.

Laffitte machte 1892 an vielen Kaninchen seine Versuche und fand im Magen eine mehr oder weniger starke katarrhalische oder sklerosierende Entzündung, in der Leber Hyperämie der Kapillaren, welche erweitert zu sein schienen. Deutliche Bindegewebswucherung konnte nicht gesehen werden, aber die Leberzellen zeigten mehr oder weniger schwere Ver-

änderungen, welche in den weiter vorgeschrittenen Fällen bis zur Atrophie kamen. An Arterien und Venen fanden sich keine Veränderungen.

Im selben Jahre teilte de Rechter mit, bei intensiven Alkoholdosen an Hunden eine akute Verfettung gesehen zu haben, eine perivaskuläre Cirrhose aber dann, wenn der Alkohol in kleinen Dosen längere Zeit gegeben wurde.

Grandmaison fand nach Alkoholinjektionen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen kleinknotige embryonale Sklerose.

Im Jahre 1895 gelang es Mertens mit Alkohol, späterhin auch mit Chloroform, bei Kaninchen eine typische Cirrhose mit höckeriger Oberfläche hervorzurufen. Zuerst waren Leberzellenveränderungen da, darauf entwickelte sich das Bindegewebe, welches von den Portalgefäßen ausgehend sich in die Läppchen gegen die Zentralvenen hin erstreckte.

Endlich fanden Joffroy und Servaux 1897 nach acht Monate langer Alkoholbehandlung der Hunde die Leber normal.

Jüngst hat Jovine die Untersuchung vom pediatriischen Gesichtspunkte aus wieder aufgenommen; er hat junge Hunde und kleine Kaninchen mit Alkohol vergiftet, um zu sehen, ob ihre Leber besser als die der erwachsenen Tiere Widerstand leistete. Er fand, bei langem Vorgehen kann man in der Leber junger Tiere Zellenveränderungen (fettige Degeneration) und eine leichte Diapedese runder Zellen an den portalen Ästen feststellen, Veränderungen, welche ihm weniger deutlich zu sein schienen als bei gleichbehandelten ausgewachsenen Tieren.

Friedenwald berichtet vor kurzem über 120 Kaninchen, die er bis zu vier Jahren behandelt hat mit täglichen Dosen von 5—8 g absolutem Alkohol in verdünntem Zustande, er konnte aber in keinem Falle auch nicht einmal eine beginnende Cirrhose entdecken.

Es ist ein Verdienst der französischen Schule, die experimentelle Pathologie der Leber nach einer anderen Richtung gelenkt zu haben. Boix ging 1894 von einer klinischen Mitteilung aus, die Budd zuerst aufgestellt hatte, die später von Hanot und von ihm selbst weiter ausgebaut worden war, daß gewisse Formen von Lebercirrhose chronischen Magendarmstörungen zuzuschreiben wären, er wollte wissen, welche Wirkung auf die Leber gewisse Substanzen ausüben würden, die sich bekanntermaßen im Darm besonders bei chronischer Dyspepsie bildeten. Er prüfte daher die Wirkung der Butter-, Milch-, Valerian-, Essig-, Olein-, Palmittin-, Stearin-, Margarin-, Oxalsäure, der Aldehyde, Acetone, des Pfeffers, lebender Colikulturen, der Toxine dieser Mikroorganismen, des Faeces-Extraktes.

Von allen diesen Substanzen haben nun, wie Boix sagt, eine bindegewebsbildende Wirkung in deutlicher Weise die Butter- und die Milchsäure und vor allem die Essigsäure. Das Coli-Toxin hat eine verhärtende Wirkung, wenn die auf die Leber einwirkende Dosis nicht sofort die Leberzellen zerstört.

Reale untersuchte im Jahre darauf die Wirkung des Phenols auf die Hundeleber, er erhielt aber negative Resultate.

1896 rief Frisco in Leber und Nieren von Kaninchen parenchymatöse und interstitielle Veränderungen hervor mit Fäulnisprodukten von Mais und Fleisch.

1897 versuchte Rovighi das Indol, Skatol und Phenol in chemisch reiner Darstellung; es gelang ihm, mit diesen Substanzen in der Leber von Kaninchen und Meerschweinchen Blutstauungen, Zellenveränderungen und kleinzellige Infiltration hervorzurufen.

Im selben Jahre teilte Inghilleri seine Untersuchungen mit, die er in der Weise angestellt hatte, daß er Tieren den Mageninhalt von Menschen, die an atrophischer Cirrhose und an Magenerweiterung litten, verfütterte.

Er fand dann eine Gastritis mucosa, und in der Leber traf er auf Veränderungen, die vom Bindegewebe und von den Gefäßen ausgingen, Veränderungen, welche je nach der Dauer der Versuche von einer Stase und Rundzelleninfiltration bis zur Ausbildung neuen Bindegewebes und bis zur Neubildung von Blut- und Gallengefäßen fortschritten.

Inghilleri wandte bei den Tieren auch die Gärungsprodukte der Nahrungsmittel *in vitro* (Brot, Fleisch, Milch, Wein usw.) an und sah, daß sie dieselbe Wirkung, aber schneller und stärker, hatten wie die vorher genannten Substanzen.

Auch der lange Zeit angewandte Alkohol war nach den Beobachtungen des Autors imstande, in der Leber die gleichen Veränderungen hervorzurufen.

1898 hatte Caporali, der die für Infektionen etwa prädisponierende Wirkung der Autointoxikationsprodukte prüfen wollte, Kaninchen mit verschiedenen chemisch reinen Substanzen behandelt, wie z. B. mit Kresol, Aceton, Phenol, Indol, Neurin; er fand, daß diese Substanzen an verschiedenen Organen schädliche Wirkungen entfalteten.

Es ist hierbei jedoch zu bemerken, daß sich der Autor, nach den ausführlicheren Angaben in seiner Arbeit, nur der intraperitonäalen Injektionen bediente, die sich höchstens auf einen Monat hin erstreckten.

1900 nahm Tinozzi einige Versuche von Boix wieder auf und erweiterte sie, er unterwarf seine Kaninchen und Hunde der Einwirkung des Pfeffers und der Pfefferschote auf dem Magenwege und fand in der Leber der Kaninchen Veränderungen der Leberparenchymzellen und kleinzellige Infiltration um die Blut- und Gallengefäße, in der Leber der Hunde vorzugsweise parenchymatöse Veränderungen.

Meine Experimente führte ich an Kaninchen und Hunden aus.

Als giftige Substanzen nahm ich: 1. alkoholische; 2. ein wohl bestimmtes Produkt der Darmfäulnis: die Buttersäure; 3. Produkte der Rindfleischfäulnis.

Von alkoholischen Substanzen bevorzugte ich Mischungen von Äthyl- und Amylalkohol, nach den Angaben von Strauss und Blocq, welche, wie aus den oben erwähnten Untersuchungen hervorgeht, mit solchen Mischungen interessante Resultate erzielten, es scheint in den käuflichen Spirituosen, die zum Trinken bestimmt sind, in der Tat häufig Amylalkohol vorhanden zu sein und von ihm die schädliche Wirkung auszugehen.

Hunden wurde fast täglich eine Mischung eingegossen, die aus Äthylalkohol von verschiedener Konzentration (30 bis 80 Grad) in verschiedener Menge (10 bis 35 ccm) und aus Amylalkohol in viel kleinerer Menge (1 bis 5 ccm) zusammengesetzt war. Um mechanische Läsionen mit der Sonde auszuschalten, wurde die Flüssigkeit in folgender Weise eingegossen: während ein Diener die Kiefer des Tieres auseinanderhielt, wurde ein Trichter so tief wie möglich in den Rachen eingeführt, in den Trichter die Flüssigkeit gegossen, welche, direkt auf den Pharynx treffend, reflektorische Schluckbewegungen auslöste, das Tier war daher auch gegen seinen Willen zu schlucken gezwungen.

Was die Fäulnisprodukte anbetrifft, so habe ich mich, nach dem Vorgange von Inghilleri, des Mageninhalts eines Gastroektatikers bedient. Das war aber sehr unbequem, weil es nicht sicher war, für mehrere Monate einen Kranken mit Magenverweiterung zur Verfügung zu haben.

Ich zog deswegen die in vitro zur Fäulnis gelangten Stoffe vor, um so mehr, als Inghilleri gezeigt hatte, daß deren Wirkung auf die Tierleber genau dieselbe ist, wie die der Fermentationen aus dem Menschenmagen.

Aber anstatt eine Mischung von Nahrungsmitteln zu nehmen, wie es Inghilleri getan hatte, zog ich es vor, nur das eine, Fleisch, zu benutzen, dessen Fäulnisprodukte eine genau bestimmte Giftigkeit haben. Frisco und Fornario haben in letzter Zeit gezeigt, daß die verschiedenen pflanzlichen und tierischen Gewebsarten Fäulnisprodukte von verschieden starker Giftigkeit liefern, das Rindfleisch steht unter den Geweben, welche hochgradig toxische Fäulnisprodukte liefern, obenan.

Ein halbes Kilo Rindfleisch, frei von Fett, wird in Stücke geschnitten, kommt in einen großen Kolben mit zwei Liter Wasser und bleibt bei Zimmertemperatur 4—5 Tage stehen, sobald der fötide Geruch die vorgeschrittene Fäulnis anzeigt, wird das so erhaltene Fleischwasser der Nahrung des Tieres beigemischt, in Dosen von 15—30 ccm bei Hunden, 10—20 ccm bei Kaninchen; es wurde mit dem Trichter in der oben beschriebenen Weise den Tieren eingeführt.

Ich wollte nicht Untersuchungen über die Giftigkeit der Fäulnisprodukte des Fleisches anstellen, sondern nur mit solchen Produkten experimentell eine chronische Intoxikation hervorrufen unter Bedingungen, die den beim Menschen gefundenen möglichst ähnlich wären; es schien mir deswegen besser, das Fleischwasser nicht durch ein Chamberland-Filter zu schicken, sondern in toto den Tieren beizubringen. Dabei bestand aber die Gefahr, leicht eine Infektion zu erzeugen neben einer Vergiftung, bei vorsichtigem Zuwerkegehen konnte indes in dem größeren Teil der Versuche diese Gefahr beschworen werden, so daß ich die Tiere vier Monate lang zu Versuchen benutzen konnte und sie schließlich töten mußte, da sie nicht von selbst eingingen.

Übrigens ist auch bei steriler Fütterung die Gefahr der Infektion nicht vollständig auszuschalten, weil bei solchen Fällen, nach Untersuchungen von Frisco, leicht sekundäre Infektionen vom Darm aus erfolgen.

Wenn die Dosis des Fleischwassers nicht sehr groß war, fraßen die Tiere ruhig weiter und behielten ihre Lebhaftigkeit bei, wenn sie aber etwas mehr davon erhielten, zeigten sie sich niedergeschlagen, fraßen nicht ihre täglichen Rationen. Dann genügte es meist, für einige Tage die Darreichung des Fleischwassers auszusetzen, um die Tiere sich wieder erholen zu lassen, aber manchmal gingen sie trotz dieser Maßnahmen dennoch unter den von anderen Untersuchern geschilderten Symptomen zugrunde.

Die Sektion wurde jedesmal so schnell wie möglich nach dem Tode ausgeführt, nach der Tötung eines Tieres schloß ich jedesmal sofort die Sektion an, die Organstückchen kamen dann sehr schnell in die Fixierungsflüssigkeiten. Zenkersche

und Flemmingsche Lösung wurden ständig benutzt, die Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin, Saffranin usw. gefärbt.

Die jedesmal zur Untersuchung genommenen Organe waren: Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Magen, meist auch noch die Nebennieren und der Dünndarm (Duodenum).

Bei den mit Buttersäure und Fäulnisprodukten behandelten Tieren wurde auch der Zirkulationsapparat genau untersucht, darüber werde ich in einer weiteren Publikation berichten, welche sich auf die sogenannte experimentelle Atheromatosis bezieht.

Ich möchte meine jetzigen Veröffentlichungen auf die Untersuchung der Bauchorgane beschränken, nicht weil ich glaube, daß die giftige Wirkung der benutzten Substanzen sich allein auf diese Organe erstreckt, es gibt besonders klinische Beobachtungen, welche die Annahme zulassen, daß die Wirkung auch die nervösen Zentralorgane betrifft, ebenso das Blut und die hämatopoetischen Organe, ich tat es nur, um die Zahl der schon beträchtlich vielen Untersuchungen, die ich ausführen mußte, nicht noch weiter zu vergrößern.

A. Experimente mit gefaultem Fleisch.

Versuch I. Kaninchen von 1800 g, Dauer 19 Tage. Es erhielt 3 Tage lang 10 ccm Fleischwasser, in den folgenden 14 Tagen je 20 ccm; am 18. Tage verfiel es plötzlich sehr, am 19. trat der Tod ein. Sektion 2 bis 3 Stunden p. m. Gewicht 1500 g.

Es fand sich eine starke Stauung aller Bauch- und Brusteingeweide, besonders weich war die schwärzlich aussehende Milz.

Histologische Untersuchung. Leber: sehr starke Hyperämie der Venen und Kapillaren. Perilobulär finden sich hämorrhagische Infiltrationen, welche an einigen Stellen von kleinzelligen Infiltrationen umgeben sind. Große Mengen Hämosiderin perilobulär und in Leberzellen. Einige Lobuli erscheinen ganz nekrotisch. Die Zellreihen sind infolge der Hyperämie verschmälert, die Zellen an vielen Stellen atrophisch, mit Vacuolen versehen, schließlich ganz nekrotisch. Neben den hämorrhagischen Infiltrationen sah man weder im Innern noch außen an den Lobuli kleinzellige Infiltrationen, auch keine fettigen Degenerationen.

Pankreas: starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrate von Rundzellenherden umgeben, die sich bis in die anliegenden Läppchen hinein erstrecken. Pankreaszellen an einigen Stellen nekrotisch. Keine fettige Degeneration.

Nieren: starke Hyperämie, sehr ausgedehnte Nekrose der Nierenepithelien sowohl in der Rinden- wie in der Markschicht. Spärliche Rundzellenhaufen.

Milz: verstreute nekrotische Herde in der Pulpa. Sehr starke Hyperämie, große Mengen von Pigment- und Fettkörnchenzellen; einige großkernige Knochenmarkszellen. An einigen Stellen Rundzellenhaufen an den Trabekeln, deren Zellen blaß und schließlich auch ganz nekrotisch sind.

Magen: starke Hyperämie aller Schichten, Nekrose einiger Drüsenzellengruppen. Starke Hyperämie der sympathischen Ganglien mit deutlichen Veränderungen der Ganglienzellen.

Duodenum: Hyperämie in allen Schichten, mit Nekrose einiger Drüsenzellengruppen.

Nebennieren: Hyperämie aller Zonen, die Zellen der Substantia glomerulosa und der Markschicht zeigen ausgedehnte und schwere nekrobiotische Veränderungen.

Versuch II. Kaninchen von 1370 g, Dauer des Versuchs 40 Tage. Vom 6. bis 20. April erhielt das Tier täglich 10 ccm Brühe, da es krank zu sein schien, wurde bis zum 24. die Darreichung ausgesetzt, dann hatte sich das Tier erholt, sie wurde nun wieder aufgenommen, erst mit 10, darauf mit 20 ccm, am 17. Mai wurde das Tier getötet.

Das Gewicht betrug 1050 g. Sektion sofort nach dem Tode ausgeführt, es fand sich eine starke Stauung in allen Bauchorganen, auch die Herzmuskulatur war hyperämisch.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: starke Hyperämie der Venen und Kapillaren. Einige Blutinfiltrationen, leichte Rundzellenanhäufung um die Läppchen herum, die sich auch ein wenig in die Kiernan-schen Spalten fortsetzen.

Die Leberzellbalken sind verschmälert infolge der Hyperämie der Kapillaren, an einigen Stellen sind sie deutlich atrophisch, an anderen befinden sie sich im Zustande der trüben Schwellung, der Vacuolenbildung oder endlich des Kernschwundes. Auch leichte fettige Degeneration ist zu finden.

Nieren: starke Hyperämie. Alte hämorrhagische Infarcte, in Bindegewebe umgewandelt. Rundzellenentwicklung nicht deutlich. Nierenepithelien im Zustande trüber Schwellung oder nekrotisch; nur wenige Epithelzellen sind wohl erhalten. Keine fettige Degeneration.

Pankreas: geringe Hyperämie, an einigen Stellen scheinen die Zellen wohl erhalten zu sein, an anderen aber vacuolisiert, ohne Kern oder schließlich im Zustande des Zerfalls des Protoplasmas. Dasselbe sieht man auch an den Zellen der Langerhansschen Inseln.

Milz: sehr starke Hyperämie, an einigen Stellen handelt es sich um wahre Blutaustritte von großer Ausdehnung in die Pulpa oder auch ins Gewebe der Trabekel. Die Noduli lymphatici sind vergrößert. Hier und da findet man in der Pulpa kleine Bezirke, wo alle Teile nekrotisch sind. Geringe Mengen Blutpigment.

Magen: starke Hyperämie. In der Schleimhaut leichte Vermehrung der Rundzellen, einige Drüsenzellen sind nekrotisch. In den Ganglien des Auerbachschen Plexus findet sich eine leichte Vermehrung der Bindegewebs- und eine schwere Schädigung der Nervenzellen.

Darm: deutliche Hyperämie. Leichte Rundzelleninfiltration im interstitiellen Gewebe der Schleimhaut.

Versuch III. Kaninchen von 2170 g. Dauer des Versuchs 44 Tage. Vom 6. bis 12. August täglich 10 ccm Brühe, vom 13. bis 20. täglich 20 ccm. Vom 21. bis 24. wird pausiert, weil das Tier krank ist. Vom 25. April bis zum 20. Mai erhält es täglich wieder 20 ccm Brühe. Am 21. Mai wird es getötet. Es war stark abgemagert und wog nur noch 1310 g. Bei der Sektion sieht man, wie gewöhnlich, eine starke Stauung in allen Bauchorganen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: sehr starke Hyperämie der Venen, Arterien und Kapillaren. Im interlobulären Bindegewebe deutlich Rundzelleninfiltration, besonders um die Gallengänge herum, diese Infiltrate erstrecken sich auch ein wenig auf die Peripherie der Läppchen und in die Kiernanschen Spalten hinein, mit Neigung zur Lappenbildung (vgl. Taf. XIII, Fig. 1).

Die peripherischen Leberzellen weisen alle Grade der Nekrose auf, von der trüben Schwellung bis zum Zerfall des Protoplasmas und dem Kernschwund. Leberzellbalken verschmälert nicht nur wegen der Ausdehnung der Kapillaren, sondern an einigen Stellen auch infolge des nekrotischen Zerfalls einiger Zellen.

Große Mengen von gelbbraunem Pigment. Beginnende fettige Degeneration.

Pankreas: starke Hyperämie. Weder ist eine Bindegewebsvermehrung noch eine kleinzellige Infiltration zu bemerken. Die Zellen der Läppchen und der Inseln sind hier und da nekrotisch, man findet Hämorrhagien auch im Innern der Ausführungsgänge. Keine fettige Degeneration.

Milz: starke Hyperämie und Vorhandensein von gelblichem Pigment. An einigen Stellen sieht man wirkliche Blutaustritte. Die Malpighischen Körperchen sind vergrößert.

Nieren: sehr starke Hyperämie. Auch findet sich hier eine deutliche Rundzelleninfiltration, besonders in der Marksubstanz; bei weitem stärker sind jedoch die Parenchymveränderungen, welche alle Abschnitte der Tubuli uriniferi betreffen, besonders aber die Epithelien der Tubuli contorti und der Tubuli recti. Die Glomeruli sind stark hyperämisch und kleinzellig infiltriert. Keine fettige Degeneration.

Magen: im Fundus leichte Rundzellenanhäufung in der Schleimhaut mit Desquamation und Nekrose einiger Drüsenzellen, besonders der Hauptzellen. Einige Drüsen scheinen auch direkt zerstört zu sein. Weiter vorgeschrittene Parenchymveränderungen und leichte interstitielle bemerkt man auch an den Ganglien der Magenwand.

Duodenum: gleiche Veränderungen wie am Magen, aber weniger ausgesprochen.

Nebenniere: in der Zona glomerulosa starke Hyperämie mit einigen Blutaustritten, die Zellen erscheinen in weiter Ausdehnung nekrotisch mit Abblassen oder Schwund des Kerns und Vacuolisierung oder Zerfall des Protoplasmas. In der Zona reticularis sind diese Veränderungen weniger deutlich, am weitesten vorgeschritten sind sie in der Markscheidt, wo fast keine Zelle gut erhalten ist.

Versuch IV. Hund von 6000 g, Dauer 17 Tage.

Vom 17. bis 21. März erhielt er 15 ccm Brühe täglich, vom 22. bis 31. 30 ccm. Am 1. und 2. April erhielt er 15 ccm, da er krank zu sein schien. Tod am 3. April.

Starke Abmagerung, Gewicht nur noch 3400 g.

Bei der Sektion findet sich eine starke Stauung in allen Bauchorganen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: äußerste Hyperämie, einige Blutaustritte. Leichte kleinzellige Infiltration um die Gefäße, an einigen Stellen ist dieselbe auch im Innern der Läppchen zu bemerken. Die Leberzellenreihen sind verschmälert infolge der Füllung der ausgedehnten Kapillaren, sie sind im Zustande starker Trübung und an einigen Stellen sind sie atrophisch und nekrotisch.

Pankreas: sehr starke Hyperämie. Blutige Infiltrationen des Gewebes, ausgedehnte nekrotische Herde, die fast das ganze Läppchen einnehmen. Ziemlich deutliche Nekrose der Inselzellen. Auch die Pankreaszellen sind an vielen Stellen gekörnt und vacuolisiert. Keine Vermehrung interstitiellen Gewebes.

Milz: Hyperämie und Blutaustritte in der Pulpa und im Innern der stärkeren Trabekel. Viel Blutpigment. Malpighische Körperchen vergrößert.

Nieren: sehr starke Hyperämie, leichte Rundzelleninfiltration, besonders deutlich in den Glomeruli ausgedehnte trübe Schwellung und an einigen Stellen Nekrose der Epithelien. Einige Blutungen sind von Rundzellen umgeben.

Magen: sehr starke Hyperämie aller Schichten der Wand. Wenig ausgedehnte Nekrose der Drüsenzellen, leichte Vermehrung der Rundzellen, sehr deutliche Schädigungen an den Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus.

Versuch V. Hund von 5200 g Gewicht. Dauer des Versuchs 65 Tage. Vom 4. bis 9. April täglich 15 ccm Brühe, vom 10. bis 24. 30 ccm, vom 25. bis 30. Pause, Wiederaufnahme des Versuchs am 1. Mai, bis zum 8. Juli täglich 30 ccm Brühe.

Der Tod trat am 9. Juli ein. Gewicht 3530 g. Bei der Sektion, wenige Stunden nachher vorgenommen, findet sich, wie gewöhnlich, eine Stauung in allen Bauchorganen. Die Magenschleimhaut ist von Schleim dicht bedeckt; in der Submucosa einige Hämorrhagien.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: das erste, was in die Augen fällt, sind die ausgedehnten hämorrhagischen Infiltrationen, die viele Läppchen einnehmen. Einige derselben sind frisch, andere alt und schon in Bindegewebsumwandlung. An vielen Stellen findet sich gelbbraunes Pigment abgelagert. Die Leberzellbalken sind stark verschmälert und durch die dazwischen liegenden stark gefüllten Kapillaren voneinander entfernt, an vielen Stellen liegt zwischen den Zellreihen auch Detritus, da, wo die Zellen schon zum Teil nekrotisch geworden sind. Dann sind die Reihen an einigen Stellen unterbrochen, man sieht Gruppen von 2 bis 4 oder mehreren größtenteils atrophischen Zellen. Rundzellen finden sich zwischen den Balken nur an vereinzelter Stellen in bemerkenswerter Menge.

Die perilobulären Venen sind stark mit Blut gefüllt und von einem nekrotischen Hof umgeben. Um die kleinen Gallenkanäle, weniger um die Venen, bemerkt man eine leichte Anhäufung von Bindegewebszellen. Nur an wenigen Stellen sind die portalen Räume mit Bindegewebsfasern gefüllt. Auch die Venulae centrales sind stark erweitert und mit Blut gefüllt, fast alle von einer nekrotischen Zone umgeben. Nur um wenige derselben findet sich der Beginn einer Rundzellenanhäufung. Wenig fettige Degeneration.

Pankreas: nicht sehr bemerkenswerte Hyperämie, aber auch an einigen Langerhansschen Inseln.

Keine Bindegewebsvermehrung, weder peri- noch intralobulär. Die Inseln scheinen an Zahl und Größe vermehrt. An einigen derselben findet sich eine kaum wahrnehmbare kleinzellige Infiltration. Ihre Zellen sind größtenteils gut erhalten. Aber an einigen Stellen, da, wo die Pankreasläppchen verändert sind, sieht man auch viele Inselzellen im Zustande der Nekrose. An einigen Stellen ist ein ganzer Acinus oder auch Lobulus von der Nekrose betroffen. An wenigen Stellen finden sich kleinzellige Infiltrationen um die Nekrosen herum. Rundzellenhaufen finden sich nur vereinzelt neben den Acini.

In einigen Ausführungsgängen findet sich Blut infolge einer Hämorrhagie der Wand. Keine fettige Degeneration.

Milz: einige blutige Infiltrationen, besonders im Innern der Trabekel, deren Gewebe an vereinzelter Stellen nekrotisch ist. Einige Knochenmarkszellen (Myelocyten), viele großkernige Knochenmarkszellen, große Mengen von Hämosiderinklumpen. An einigen Stellen finden sich Risse, an denen die Pulpazellen nekrotisch geworden sind. Keine deutlichen Zeichen einer Bindegewebsreaktion.

Nieren: Hyperämie besonders in der Marksubstanz. In der Rinde ist kleinzellige Infiltration der Glomeruli zu bemerken. Ausgedehnte Nekrose der Epithelien der Tubuli contorti, ihr Lumen ist von Zeldetritus voll. Das Epithel der Henleschen Schleifen ist etwas besser erhalten. Ausgedehnt nekrotisch ist dagegen wieder das Epithel der Sammelröhren und der Tubuli recti, zum größten Teil ist es zerstört.

Sehr verbreitet ist die kleinzellige Infiltration, besonders in der Rinde, wo man auch alte Blutextravasate findet, zum Teil schon in Organisation.

Magen: hier und da in der Schleimhaut nekrotische Herde, in denen die Drüsen ganz oder fast ganz zerstört sind. Geringe Rundzellenanhäufung. Parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an den Ganglien in der Wand.

Duodenum: dieselben Veränderungen wie am Magen, aber etwas weniger deutlich.

Nebennieren: die Zellen der Zona glomerulosa erscheinen hier und da schlecht erhalten, blaß, mit Vacuolen versehen, einige von Rundzellen umgeben. Die Zellen der Zona reticularis sind besser erhalten, in der Marksicht sind einige gut erhalten, andere sehen nekrotisch aus.

Auch die interstitiellen Veränderungen sind ziemlich vorgeschritten, man findet im Mark eine mäßige Menge runder Zellen.

Versuch VI. Hund von 7700 g Gewicht, Dauer 71 Tage. Vom 1. bis 7. Mai erhielt er täglich 15 ccm Brühe, vom 8. bis 25. je 30 ccm, vom 26. bis 30. Pause, weil er krank war, am 1. Juni erhält er 15 ccm und vom 2. Juni bis zum 10. Juli je 30 ccm.

Er war stark abgemagert, hielt sich aber ziemlich frisch und fraß seine täglichen Rationen.

Am 10. Juli wurde er getötet. Gewicht 3900 g. Bei der unmittelbar vorgenommenen Sektion fand sich die gewöhnliche Stauung in allen Baucheingeweiden. Magenschleimhaut mit Schleim bedeckt. Aorta thoracica und abdominalis von zahlreichen großen Kalkherden deformiert.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: große Blutungen mit kleinzelliger Infiltration ringsum. Starke Hyperämie. Leberzellbalken verschmälert. Sehr starke Nekrose der Leberzellen. An einigen Stellen sind alle Läppchen nekrotisch. Um die peri- und intralobulären Venen kleinzellige Infiltration, welche nur an wenigen Stellen in die Läppchen hineingeht. Deutliche Vermehrung des Fettes in den Zellen.

Pankreas: starke Hyperämie, diffuse Nekrose der Parenchymzellen, welche vacuolisiert, atrophisch, verlagert und schließlich zerstört sind. Keine fettige Degeneration.

Milz: diffus nekrotische Herde in den Trabekeln, ausgedehnte Blutungen in der Pulpa mit sehr deutlicher Reaktion des Bindegewebes. An einigen Stellen scheint das Gewebe der Trabekel hyalin verändert zu sein. Malpighische Körperchen vergrößert.

Nieren: sehr starke Stauung, besonders in den Glomeruli, an einigen Stellen alte Blutungen im Zustande der Organisation. An einigen Stellen der Rindensubstanz ist die kleinzellige Infiltration stark ausgesprochen, während man an anderen Orten nur eine ausgedehnte Nekrose der Epithelien der Kanälchen findet. An wenigen Stellen ist das Nierenparenchym vollständig durch junges Bindegewebe ersetzt. Das Epithel

der Tubuli recti ist ganz nekrotisch. In der Marksubstanz herrschen die parenchymatösen Veränderungen vor. Das Epithel der Henleschen Schleifen scheint ein bischen besser erhalten zu sein. Eine fettige Degeneration findet sich nur an einigen Epithelzellen der gewundenen Kanälchen und der Schaltstücke.

Magen: starke parenchymatöse und interstitielle Entzündung, an einigen Stellen sind die Drüsen stark nekrotisch, die Muskelfasern scheinen hier und da hypertrophisch zu sein. An den Ganglien sieht man deutliche parenchymatöse Veränderungen, die interstitiellen treten wenig hervor.

Darm: die Veränderungen sind ein bischen weniger vorgeschritten als im Magen.

Nebennieren: sehr starke Hyperämie, am meisten in der Markschicht, wo sich ausgedehnte Blutungen vorfinden. Kleinzellige Infiltration wenig deutlich, besonders an der fibrösen Kapsel und an der Zona glomerulosa zu sehen. Sehr ausgebreitete Zellenekrose, besonders im chromaffinen Gewebe, das fast gänzlich zugrunde gegangen ist.

Versuch VII. Hund von 7000 g Gewicht, Dauer des Versuchs 71 Tage.

Vom 1. bis 12. Mai erhielt er 15 ccm Brühe, die er in den ersten 4 Tagen schlecht vertrug. Vom 12. bis 25. je 30 ccm, vom 26. bis 30. ließ man ihn in Ruhe, am 1. Juni erhielt er 25 ccm, vom 2. Juni bis 10. Juli 30 ccm.

Er war abgemagert, aber ziemlich lebhaft und wies die Nahrung nicht zurück. Am 11. Juli wurde er getötet, Gewicht 3800 g. Bei der Sektion Stauung in allen Organen, Magenwand mit Schleim bedeckt, aber ohne Hämorrhagien. Die Aorta war an verschiedenen Stellen deformiert.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: sehr starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, einige in bindegewebiger Umwandlung. Die Leberzellbalken sind verschmälert durch die mit Blut überfüllten Kapillaren. Viel gelbbraunes Pigment. Die Leberzellen zeigen eine ausgedehnte Vacuolisation und fettige Degeneration und sind an vielen Stellen atrophisch. Kleinzellige Infiltration sehr spärlich um die Gallengänge.

Pankreas: geringe Hyperämie, ziemlich ausgedehnte Nekrose der Parenchymzellen, von denen viele atrophisch sind, mit Vacuolen versehen, kernlos, in Zerfall begriffen. Die Langerhansschen Inseln sind an Zahl nicht vermehrt, wenige von ihnen zeigen die oben geschilderten nekrotischen Veränderungen.

Milz: sehr starke Hyperämie. Nekrotische Herde und blutige Infiltrationen auch in den Trabekeln, an einigen stellenweise Rundzelleninfiltration. Noduli lymphatici vergrößert. Viel Blutpigment.

Nieren: sehr starke Stauung. Geringe Rundzelleninfiltration um die Harnkanälchen. Sehr starke Epithelnekrose, besonders in der Marksubstanz, die Henleschen Schleifen sind ziemlich frei davon.

Magen: deutliche Rundzelleninfiltration der Mucosa mit Nekrose einiger Drüsengruppen. Deutliche kleinzellige Infiltration um die Gefäße

der Submucosa, um die Kapillaren der Tunica muscularis und besonders um die Ganglien des Auerbachschen Plexus, deren Nervenzellen schwer verändert sind.

Duodenum: Hyperämie, wenig ausgebreitete Nekrose der Drüsenzellen, leichte Vermehrung von Rundzellen.

Nebennieren: in der Zona glomerulosa Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, ausgedehnte Zellennekrose. Die Veränderungen sind noch deutlich zu sehen in der Zona reticularis, sind dann aber besonders hervortretend in der Markscheid, wo fast keine Zelle davon verschont ist. Zwischen den Zellen einige Rundzellen.

Versuch VIII. Hund von 6900 g Gewicht, Versuchsdauer 113 Tage. Vom 17. bis 20. März erhielt er 15 ccm Brühe, vom 21. bis 24. 25 ccm, vom 25. bis 28. wurde auf 15 ccm zurückgegangen, weil das Tier einen etwas abgeschlagenen Zustand zeigte. Vom 29. März bis 7. April 25 ccm, vom 7. bis 23. 30 ccm, vom 24. bis 30. Pause, weil der Hund sehr matt war und die Nahrung verweigerte. Am 1. Mai erhielt er 15 ccm, vom 2. Mai bis zum 7. Juli 25 ccm. Am 8. Juli wurde er getötet. Gewicht 3100 g.

Bei der Sektion fand sich eine ziemlich weiche Leber von graurosa Farbe, Pankreas und Milz leicht hyperämisch. Die eine Niere ist dick, die andere zeigt Unebenheiten an ihrer Oberfläche. Geringe Menge Schleim auf der Magenwand. Verfettung der Intimazellen in der Aortenwand.

Während des Lebens war der Urin dreimal untersucht worden, am 12. Juni fanden sich geringe Eiweißspuren, am 23. Juni war $\frac{1}{2}$ 0/00 Eiweiß vorhanden, Cylinder, Urobilin und Indikan.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: geringe Hyperämie der Blutgefäße. An einigen Stellen Beginn kleinzelliger Infiltration in der Glissonschen Kapsel, besonders um die Gallengefäße. Die Leberzellen an der Peripherie der Läppchen sind schlecht erhalten, von den Zellbalken abgestoßen, einige sind nekrotisch. Im übrigen zeigen sich hier und da einige Drüsenzellen in Gruppen nekrotisch. Viel gelbbraunes Pigment.

Auch die Zentralvenen der Läppchen sind erweitert, hyperämisch und leicht verdickt. Viele Leberzellen zweikernig. Einige Venen thrombosiert. Rundzellenvermehrung nur an einigen Stellen deutlich wahrzunehmen im Innern der Läppchen. Einige Blutinfiltrationen. Ausgedehnte Degeneration der Zellen.

Pankreas: geringe Hyperämie. Hier und da nekrotische Zellgruppen und atrophische Zellen, die dissoziiert sind. Einige hämorrhagische Infiltrationen. Die Langerhansschen Inseln scheinen weder an Zahl noch an Größe vermehrt zu sein. In den Pankreaszellen sieht man größtenteils eine geringe Körnung durch Fetttropfchen. Bindegewebe nicht vermehrt.

Milz: Trabekel stark entwickelt. Sehr starke Hyperämie. Hier und da einige nekrotische Herde in der Pulpa und in den Bindegewebszellen

der Trabekel. Einige hämorrhagische Infiltrationen. Nichts Bemerkenswertes an den Malpighischen Körperchen.

Nieren: starke kleinzellige Infiltration besonders an den Glomeruli, aber auch um die gewundenen Kanälchen ziemlich bedeutend. An einigen Stellen finden sich große hämorrhagische Infiltrationen im Zustande der Organisation. Starke Hyperämie.

In der Marksubstanz ist die kleinzellige Infiltration ein bisschen weniger ausgeprägt. Diffuse Epithelnekrose, stärker in den Tubuli recti, von denen nur die Kerne übrig bleiben; ziemlich verbreitet ist die Nekrose auch an den Epithelzellen der Tubuli contorti, deren Lumen mit Detritus vollgestopft ist. An den Epithelzellen der Henleschen Schleifen ist die Nekrose weniger ausgeprägt.

Magen: parenchymatöse und interstitielle Entzündung in der Mucosa und Submucosa. Parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an den sympathischen Ganglien.

Nebennieren: ausgedehnte Nekrose der Zona glomerulosa, besser erhalten erscheint die Zona reticularis. An der Grenze der Rinden- und Markschiicht starke Anhäufung von kleinen Rundzellen. Markschiicht schwer geschädigt; viele Zellen erscheinen nekrotisch. Hier und da hämorrhagische Infiltrationen.

B. Versuche mit Buttersäure.

Versuch IX. Kaninchen von 1740 g Gewicht. Versuchsdauer 57 Tage. Vom 14. Mai bis zum 10. Juli fraß das Tier täglich 300 g mit lauwarmem Wasser angerührten Brei, in den 30 Tropfen Merckscher Buttersäure gegossen waren. Der Brei wurde vollständig vom Tier verzehrt, es blieb das Tier ständig lebhaft und nahm an Gewicht zu. So wog es am 4. Juni 1850 g, am 20. Juni 1970 g, ebensoviel wie am 11. Juli, dem Tage, an welchem es getötet wurde.

Sektion sofort nach dem Tode. Leber und Milz mit Blutstauung, an den übrigen Organen dagegen nicht.

Leber: Hyperämie wenig ausgesprochen, einige hämorrhagische Infiltrationen. In der Glissonschen Kapsel deutliche Rundzelleninfiltrationen, besonders um die Gallengänge, auch noch ein wenig in die Kier-nanschen Spalten sich fortsetzend und in geringem Grade auch noch an der Peripherie der Läppchen vorhanden.

Große Mengen Blutpigment, besonders an der Peripherie der Läppchen. An vielen Stellen sind die Leberzellen so stark vacuolisiert, daß nur ein zartes Netzwerk vom Protoplasma übrig bleibt. Die Kerne dagegen scheinen unverändert zu sein.

Pankreas: erscheint weniger mitgenommen als die übrigen Organe. Keine Hyperämie, man sieht nur, daß die Zellen der Läppchen hier und da deutlich vacuolisiert sind; einige sind kernlos, andere atrophisch mit Zerfall des Protoplasmas.

Milz: Hyperämie, hier und da Blutpigment und pigmenthaltige Zellen. In einigen Malpighischen Körperchen sind die lymphoiden

Zellen verschwunden und durch größere uninucleäre ersetzt. Bindegewebsvermehrung ist nirgends zu bemerken.

Nieren: in der Marksicht wenig Bemerkenswertes. In der intermediären Zone ist eine deutliche Rundzelleninfiltration um die Harnkanälchen zu erkennen. In der Rinde sieht man hier und da einige nekrotische Zellgruppen, die Schädigungen sind aber wenig ausgebreitet.

Magen: leichte Vermehrung der interstitiellen Zellen, ausgedehnte Nekrose der Drüsenepithelien. Geringe Hyperämie. Parenchymatöse Veränderungen an den sympathischen Ganglien.

Darm: ganz leichte parenchymatöse und interstitielle Entzündung der Schleimhaut und der sympathischen Ganglien.

Nebennieren: die Zona glomerulosa ist im allgemeinen wohl erhalten, an einigen Stellen sind die Zellen nekrotisch, kernlos, vacuolisiert, viel deutlicher sind die Veränderungen in der Zona reticularis. Auch in der Marksicht sind einige Zellen vacuolisiert, nekrotisch, ganz blaß. Keine Rundzelleninfiltration.

Versuch X. Kaninchen von 1870 g Gewicht, Dauer des Versuchs 5 Monate und 18 Tage. Vom 14. Mai bis 20. Juli erhält es im Brei täglich 30 Tropfen Buttersäure, vom Juli bis Mitte Oktober 50 Tropfen täglich und schließlich 75 Tropfen täglich. Das Kaninchen war sehr fett geworden, es wurde am 1. November getötet, wog 2250 g.

Bei der Sektion fand sich ausgedehnte Fettsucht, Leber marmoriert, Milz, Pankreas, Magen, Darm hyperämisch, letztere mit dünner Schleimschicht bedeckt.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: geringe Hyperämie, besonders in den perilobulären Gefäßen; einige kleine Blutaustritte, in der Glissonschen Kapsel findet sich in beschränktem Maße kleinzellige Infiltration, deutlicher um die Gallengänge herum, an einigen Stellen setzt sie sich in die Kiernanschen Spalten fort. In einigen Lobuli bemerkt man eine deutliche Vermehrung der Rundzellen, im allgemeinen ist das Rundzellengewebe aber nicht besonders vermehrt. Weiter vorgeschrittene Veränderungen finden sich in den Zellen, welche sich in sehr großer Ausdehnung im Zustande der trüben Schwellung und Vacuolisation befinden. Keine fettige Degeneration.

Pankreas: Hyperämie, Zellveränderungen wenig ausgeprägt und hier und da Vacuolen in den Zellen und Kernschwund. Fettige Degeneration fehlt.

Milz: starke Hyperämie. In den Septen liegen nekrotische Herde, ebenso auch in der Pulpa.

Nieren: hyaline Nekrose einiger Tubuli contorti und Glomeruli. Deutliche interstitielle Nephritis. Keine fettige Degeneration.

Nebennieren: man findet in allen Abschnitten der Rindenschicht nekrotische Zellgruppen.

Magen: deutliche Zeichen einer interstitiellen und parenchymatösen Entzündung an der Mucosa und den sympathischen Ganglien. Deutliche Hyperämie.

Duodenum: gleiche Veränderungen wie am Magen, aber weniger stark.

Versuch XI. Kaninchen von 1840 g Gewicht, Versuchsdauer 5 Monate und 20 Tage. Gleiche Darreichung der Buttersäure wie im vorigen Versuch. Tötung des Tieres am 3. November bei 1980 g Gewicht. Bei der Sektion fand sich die Leber marmoriert, aber ein bischen weniger als im vorigen Falle, Pankreas und Milz hyperämisch, Nieren ein wenig blaß. Im Magen fand sich längs der großen Krümmung dicht am Pylorus eine Ulceration. Schleimhaut mit dünner Schleimschicht bedeckt.

Der histologische Befund ist dem des vorigen Falles so vollkommen ähnlich, daß ich auf eine detaillierte Wiedergabe verzichte.

C. Versuche mit Alkoholgemischen.

Versuch XII. Hund von 4050 g Gewicht, Dauer 97 Tage. Vom 1. April bis 7. Mai erhielt das Tier 10 bis 15 ccm 50 prozentigen Äthylalkohol, dem $\frac{1}{2}$ bis 3 ccm Amylalkohol zugesetzt waren. Vom 8. Mai bis 6. Juli 15 bis 20 ccm 60 bis 80 prozentigen Äthylalkohol mit 3 bis 5 ccm Amylalkohol. Am 7. Juli wurde der Hund getötet.

Bei der kurz danach ausgeführten Sektion fand sich eine Stauung in allen Bauchorganen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: geringe Hyperämie, besonders in den Interlobulargefäßen. Glissonsche Kapsel verbreitert und von teilweise faserigem Bindegewebe eingenommen, das sich an einigen Stellen auch in die Peripherie der Lobuli und in die Kiernanschen Spalten einsenkt. Das Bindegewebe hat die Neigung, je einen Lobulus zu umhüllen. Zentralvenen verdickt. Die Leberzellbalken sind infolge der Kapillarerweiterung verschmälert. Die Endothelzellen der Kapillaren sind gewuchert. Die meisten Leberzellen sind dünn, atrophisch, mit Vacuolen versehen oder geradezu zerstört. Vorgeschrittene fettige Degeneration der Zellen (vgl. Taf. XIII, Fig. 2).

Pankreas: geringe Hyperämie. Blutungen in die Ausführungsgänge hinein. Ziemlich ausgedehnte Nekrose an den Parenchymzellen und den Zellen der Langerhansschen Inseln. An einigen Stellen sind die Zellen atrophisch. Keine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. An einigen Stellen sind alle Zellen nekrotisch. Keine fettige Degeneration.

Milz: Geringe Hyperämie. Blutige Infiltrationen der Pulpa, welche auch nekrotische Herde aufweist. Interstitielles Bindegewebe nicht merklich vermehrt. Malpighische Körperchen von normaler Größe. Trabekel verdickt und vermehrt, an einigen derselben starke Anhäufung von Rundzellen. An einigen Stellen sieht man starke Nekrose in den Trabekeln.

Nieren: Keine sehr starke Hyperämie. Nur an einigen Stellen stärkere Füllung der Kapillaren und kleinen Venen. Keine deutliche Rundzelleninfiltration, dagegen fallen die parenchymatösen Veränderungen, die alle Abschnitte der Harnkanälchen betreffen, sehr in die Augen; die Epithelien befinden sich in vorgeschrittener Nekrose. Hier und da Herde fettiger Degeneration.

Magen: Starke Hyperämie, mehr parenchymatöse als interstitielle Entzündung. Die Belegzellen sind weniger ergriffen, während die Hauptzellen starke Nekrose zeigen. Die Muskelfasern sind granuliert, kernarm, an einigen Stellen fast entfärbt. Die sympathischen Ganglien zeigen eine starke Atrophie der Nervenzellen mit leichter Vermehrung der Bindegewebszellen.

Versuch XIII. Hündin von 3500 g Gewicht, 110 Tage behandelt wie der Hund im vorhergehenden Falle. Für 12 Tage wurde pausiert, als sie Junge geworfen hatte. Am 28. Juni wurde sie getötet. Gewicht 2500 g. Sektion zwei Stunden nach dem Tode ließ erkennen: Magen leer, seine Blutgefäße stark gefüllt, seine Wand von Schleim bedeckt. Auch die übrigen Baueingeweide hatten stark gefüllte Gefäße. Bei mikroskopischer Untersuchung:

Leber: Geringe Hyperämie, leichte Vermehrung des Bindegewebes der Glissonschen Kapsel und der Kiernanschen Spalten. An einigen Stellen dringen feine Bindegewebsfibrillen und Rundzellen in die Randzone und ins Innere der Leberläppchen ein. Kapillar- und Leberzellenveränderungen wie im vorigen Falle. Fettige Degeneration.

Pankreas: Starke Hyperämie, alte blutige Infiltrationen in Organisation. Einige Läppchen neben großen Gefäßen sieht man von Rundzellen durchsetzt, welche in großer Anzahl die einzelnen Acini voneinander trennen.

Nieren: Ausgedehnte parenchymatöse Entzündung. Spärliche Rundzelleninfiltration.

Milz: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, Nekrose der Pulpa und der Muskelfasern wie im vorhergehenden Versuch.

Magen: Die Drüsenzellen sind bald desquamiert, bald in Proliferation. Deutliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

Duodenum: Dieselben Veränderungen, aber weniger ausgesprochen.

Kurze Zusammenfassung der Resultate meiner Versuche:

Ich habe zwei Hunde (3 Monate und 7 Tage den einen, 3 Monate und 20 Tage den andern) mit Alkohol behandelt, ferner drei Kaninchen mit den Produkten der Fleischfäulnis (eins 17 Tage lang, das zweite 40 Tage, das dritte 44 Tage) und fünf Hunde ebenso (den ersten 17 Tage, den zweiten 65, den dritten 71, den vierten 71, den fünften 113 Tage lang), endlich drei Kaninchen mit Buttersäure (das erste 57 Tage, das zweite 5 Monate 18 Tage, das dritte 5 Monate 20 Tage).

Bei den Alkoholbehandlungen der Hunde fand ich in der Leber: Geringe Hyperämie der intralobulären Kapillaren und leichte Entzündung derselben, Bindegewebsbildung in der Glissonschen Kapsel und den Kiernanschen Spalten, leichte

Verdickung der Venae centrales; Atrophie, Vacuolisation und fettige Degeneration in den Leberzellen. Im Pankreas: Geringe Hyperämie, Blutungen in die Ausführungsgänge hinein, Atrophie, Vacuolenbildung, Zerfall eines Teiles der Parenchymzellen sowie der Zellen der Langerhansschen Inseln, ohne Verfettung der Zellen. In den Nieren herrschen die parenchymatösen Veränderungen vor, welche alle Teile der Harnkanälchen in gleicher Deutlichkeit befallen in Form sehr vorgeschrittener Nekrose der Epithelzellen, an einigen Stellen fettige Degeneration derselben.

In der Milz: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, nekrotische Herde in der Pulpa und den Septen, in letzteren an einigen Stellen Rundzellenhaufen. Im Magen: Hyperämie, parenchymatöse und interstitielle Entzündung, Hypertrophie der Muscularis mucosae, parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an den sympathischen Ganglien.

Bei den mit Fäulnisprodukten behandelten Kaninchen fand ich in der Leber: Sehr starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, umgeben und durchsetzt von Rundzellen, ausge dehnte Nekrose der Leberzellen. Bei den etwas länger (40 bis 44 Tage) behandelten Kaninchen fand ich eine deutliche Bindegewebsvermehrung in den perilobulären Teilen und an der Randzone der Läppchen mit der Neigung, mehrere Lobuli einzufassen. Im Pankreas: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, von Rundzellen umgeben, mehr oder weniger starke Parenchymzellennekrose, desgleichen der Langerhansschen Inseln, keine fettige Degeneration. In der Milz: Ausgedehnte nekrotische Herde, Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, Haufen von Blutpigment. In den Nieren: Hyperämie, Epithelnekrose. Bei den längere Zeit behandelten Tieren: geringe Rundzelleninfiltration. Im Magen: Hyperämie, parenchymatöse und interstitielle Entzündung, letztere deutlicher an den länger behandelten Tieren. Im Duodenum dasselbe. In den Nebennieren: Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen, ausgedehnte Nekrose in der Rinden- und Marksicht.

Bei den in gleicher Weise behandelten Hunden fanden sich im allgemeinen die gleichen Läsionen wie bei den Kaninchen, aber vielleicht in etwas stärkerem Grade. Bei den

längere Zeit behandelten Tieren waren Rundzellenhaufen um die Gefäße zu finden, am meisten in Nieren, Magen und Leber, aber auch in den übrigen Organen, wo die Rundzellen aber nur um die hämorrhagischen Infiltrationen herum zu sehen waren. Auch deutliche Veränderungen im Circulationsapparat waren vorhanden, damit werde ich mich in einer anderen Arbeit beschäftigen.

Bei den mit Buttersäure behandelten Kaninchen war das Ergebnis: in der Leber: Geringe Hyperämie, Rundzelleninfiltration in der Glissonschen Kapsel, besonders um die Gallengänge. Große Mengen gelbbraunen Pigmentes. Ausgedehnte starke Protoplasmaveränderungen der Leberzellen. Im Pankreas: Ziemlich geringe Störungen, nur hier und da Vacuolenbildung und Zerfall in einigen Zellhaufen. In den Nieren: Geringe Ausdehnung der auf die Epithelien der Rindensubstanz beschränkten Veränderungen (Tubuli contorti, Schaltstücke, Schleifen): trübe Schwellung bzw. ausgedehnte Nekrose. Bei den längere Zeit behandelten Kaninchen gab es auch interstitielle Entzündung. In der Milz: Hier und da nekrotische Pulpaherde, große Mengen Blutpigment und pigmentführende Zellen. Einige Noduli lymphatici (Malpighische Körperchen) vergrößert. In den Nebennieren: Geringe Zellennekrose, in der Rinde wie im Mark. Im Magen und Darm: Parenchymatöse und interstitielle Entzündung der Mucosa und der sympathischen Ganglien.

Zunächst muß man die Frage stellen: Welche chemischen Stoffe und welche Bakterien enthält die Brühe aus dem gefaulten Fleisch? und welchen von beiden Produkten sind die bei meinen Tieren gefundenen Veränderungen zuzuschreiben? Eine bestimmte Antwort läßt sich darauf bei dem jetzigen Stande der Wissenschaft nicht geben. Man ist sich noch nicht einig über die verschiedenen bei der Fleischfäulnis gewöhnlich gefundenen Bakterien; es scheint, daß da nicht immer dieselben Arten vorkommen, daß man einige aber häufiger antrifft, wie das *B. proteus*, *B. putrificum*, *B. Gärtneri* und die Paratyphusbakterien; aber es ist nachgewiesen, daß sich nicht jedesmal diese Bakterien alle finden, und auch nicht jedesmal eine Art von ihnen.

Ebensowenig sind wir in die Kenntnis der sich entwickelnden chemischen Stoffe eingedrungen. Nicht alle sind bekannt, ihre Entstehung scheint gebunden an die Temperatur, an die Anwesenheit bestimmter Bakterienarten. Nach Ehrenberg ist nicht auszuschließen, daß diese Stoffe sich bei den verschiedenen chemischen Untersuchungsmethoden verändern können.

Wir müssen also darauf verzichten, genau die chemischen Stoffe und Bakteriengifte zu kennen, welche an den oben angeführten Veränderungen schuld sind. Es ist indes nicht auszuschließen, daß bei den von selbst zugrunde gegangenen Tieren außer der chemischen Vergiftung noch eine vom Darm ausgehende akute Infektion das tödliche Ende herbeigeführt haben kann. Deswegen wollen wir hier, um ganz exakt vorzugehen, nur über die Veränderungen sprechen, die bei den getöteten Tieren gefunden wurden, wenn auch die bei den von selbst gestorbenen Tiere gefundenen Veränderungen im Grunde sich nicht wesentlich von den anderen unterscheiden.

Wie ist nun die Art der Veränderungen? Geht aus meinen Versuchen eine Bestätigung der Ansichten von Boix hervor, von dem Vorhandensein einer experimentellen dyspeptischen Cirrhose?

Wir haben gesehen, daß es hauptsächlich Störungen im Circulationsapparat gewesen sind, die nach der Behandlung mit den Fleischfäulnisprodukten in der Leber zu sehen waren, daneben Parenchymveränderungen. Die interstitiellen Veränderungen stehen erst in zweiter Linie, da sie, wenn auch deutlich vorhanden, doch weniger stark ausgeprägt erscheinen. Rundzelleninfiltrationen finden sich bald um die Gallengänge, bald um die perilobulären Venen, und fast immer besteht die Neigung, in die Läppchen hineinzuwachsen, vom Rande nach dem Zentrum zu. Ähnliche Veränderungen haben auch Frisco und Rovighi angetroffen.

Dieser histologische Befund entspricht nicht genau dem von Boix gefundenen einer dyspeptischen Cirrhose, bei welcher die interstitiellen über die wenig ausgeprägten parenchymatösen Veränderungen das Übergewicht haben sollten. Die beiden Befunde lassen sich derart auf einen vereinigen, daß eine

Rundzelleninfiltration die Neigung hat, ins Innere der Läppchen vorzudringen, um die einzelnen Balkenreihen von einander zu trennen.

Im übrigen muß bemerkt werden, daß die Ansicht von Boix sich auf einen einzigen pathologisch-anatomisch beobachteten Fall stützt. Die Sektion war unvollständig, weil man nur ein kleines Stück der Leber untersuchen konnte, außerdem handelte es sich um ein gichtisches, mit Gelenkaffektionen behaftetes Wesen, in dessen Anamnese nicht gerade die Störungen von seiten des Magens und Darms vorzuherrschen schienen; es konnten also in diesem Falle die Leberveränderungen mit größerem Rechte auf Rechnung der Arthritis und Gicht gesetzt werden, beides Krankheiten, welche in fast allen Organen eine hochgradige Sklerose herbeizuführen vermögen, als auf Rechnung einer chronischen Dyspepsie, welche in der Krankengeschichte eine recht untergeordnete Rolle spielte. Wie dem auch sei, es muß festgestellt werden, daß eine einzige unvollständige Beobachtung nicht ausreicht, um neue pathologisch-anatomische Begriffe zu fundieren.

Ich hatte vor einigen Jahren Gelegenheit, die Leber eines an Pylorusstenose und Magensaftfluß leidenden Kranken zu untersuchen, welcher nach fünf Jahre langem ununterbrochenen Leiden in einem heftigen Anfall von Tetanie starb. Bei der Sektion konnte man außer einer Hyperämie, die übrigens auch in allen anderen Organen vorhanden war und der Tetanie zuzuschreiben ist, keine weitere Veränderung in der Leber finden; aber die mikroskopische Untersuchung ließ eine geringe kleinzellige Infiltration um die interlobulären Gefäße erkennen, welche sich etwas ins Innere der Läppchen hinein erstreckte, dort aber viel an Intensität verlor. Bei dem Patienten hatte weder Alkoholmißbrauch noch eine andere Affektion, welche zu einer Schädigung der Leber hätte führen können, vorgelegen, mit Ausnahme der chronischen Gastritis. Meine Beobachtung zeigt also, daß auch beim Menschen chronische Dyspepsie interstitielle Hepatitis hervorrufen kann. Viola publizierte einen interessanten Fall dyspeptischer Cirrhose, bei der ausgeführten Sektion wurde aber eine mikroskopische Untersuchung der Leber nicht vorgenommen.

Es wäre zu wünschen, daß weitere klinisch und pathologisch-anatomische Beiträge zur Klärung dieser wichtigen Frage veröffentlicht würden.

Zu den Experimenten übergehend, finde ich, daß sie nicht ganz das Vorhandensein einer dyspeptischen Cirrhose mit konstanten und wohl beschriebenen Eigenschaften sicherstellen. Boix fand in der Leber der mit Buttersäure behandelten Kaninchen die Kennzeichen der atrophischen, Laënnecschen, Cirrhose, während er bei anderen, mit verschiedenen Substanzen behandelten Kaninchen (Milchsäure, Baldriansäure usw.) nur eine mehr oder weniger deutliche Rundzelleninfiltration der Glissonschen Kapsel mit mehr oder minder vorgeschrittenen Veränderungen der Leberparenchymzellen antraf. In gleicher Weise haben die anderen Autoren Veränderungen gefunden, die alle Gewebe der Leber (sowohl die Leberzellen wie das interstitielle Gewebe) betrafen, ohne bei solchen Veränderungen etwas systematisch; sicher, genau angebbar finden zu können, das zu einem der Typen menschlicher Lebercirrhose in direkten Zusammenhang zu bringen gewesen wäre.

Andererseits muß hervorgehoben werden, daß die Fäulnisprodukte auch in allen anderen Organen schwere Schädigungen hervorgerufen haben, diese Veränderungen sind vorzugsweise circulatorische (Hyperämie, Hämorrhagie) und degenerative (Nekrose der Zellen und hyaline Degeneration des interstitiellen Gewebes), es fehlten aber nicht die entzündlichen Reaktionen, besonders bei den längere Zeit behandelten Tieren. Mit den starken Herz- und Gefäßveränderungen will ich mich in einer späteren Arbeit beschäftigen.

Ich muß erwähnen, daß der von mir an den nach wenigen Tagen verstorbenen Tieren erhobene Befund dem von Papillon angeführten sehr ähnlich ist, der bei einem unter cholera-ähnlichen Symptomen nach Genuß verdorbener Gänseleberpastete verstorbenen Menschen diffuse Epithelnekrose der Niere und Herde parenchymatöser Hepatitis mit allgemeiner Ablagerung gelbbraunen Pigmentes fand.

Eine weitere Frage ist die nach der Wirkung der Alkoholgemische. Welche Analogie haben die bei den Tierversuchen hervorgerufenen Veränderungen mit den bei chronischem Alko-

holismus des Menschen gefundenen? Es ist darüber viel hin und her geschrieben worden, deswegen will ich mich dabei etwas länger aufhalten.

Wie bekannt, nimmt die Klinik an, daß der Mißbrauch alkoholischer Getränke eine der wichtigsten Ursachen der gewöhnlichen Lebercirrhose wäre, aber sicher bewiesen und allgemein akzeptiert ist dieser Satz noch nicht.

Die Prüfung vieler Statistiken (von Frerichs, Förster, Lange, Price, Dickinson, Naunyn u. a.), die tausende von Fällen umfassen, hat gezeigt, daß die Lebercirrhose in der Tat in erster Linie Trinker befällt, aber daß sie in bezug zu der enormen Zahl der Trinker (besonders in Nord-Europa) doch ziemlich selten ist, sie entwickelt sich nur nach dezennienlangem Mißbrauch von Alkohol, andererseits fehlt bei der Hälfte der Fälle jede Beziehung zwischen Cirrhose und chronischem Alkoholismus.

Lancereaux vertritt die Ansicht, daß die Cirrhose mehr von Mineralstoffen abhängt, saures Kalisulfat, schweflig- und saure schwefligsaure Salze usw., mit denen der Wein gewöhnlich versetzt wird, aber auch der Schnaps, sollten die Ursache der Cirrhose sein. Es gelang ihm wirklich, bei Kaninchen, durch lange Zeit dargereichtes saures Kaliumsulfat die bivenöse Cirrhose hervorzurufen.

Klopstock, der jüngst dieses Thema wieder aufgenommen hat, hat 25 Tiere untersucht; er kommt zu dem Schluß, daß der Alkoholmißbrauch nicht die Ursache der Cirrhose ist, sondern nur die Disposition dazu herbeiführt. Zu solcher Schlußfolgerung kommt er auch besonders wegen der Unzuverlässigkeit der sich einander widersprechenden experimentellen Angaben.

Von diesem Gesichtspunkte aus glaube ich, daß die Resultate meiner Versuche eines gewissen Interesses nicht ermangeln werden, besonders weil sie auch Hunde und nicht Kaninchen betreffen, bei letzteren können nach sicheren Beobachtungen auch Psorospermien und Pseudotuberkulose oft die Ergebnisse der Untersuchungen vollständig fälschen.

Meine Untersuchungen zeigen nun, daß die Leber bei der chronischen Alkoholvergiftung nicht intakt bleibt, die Veränderungen sind sowohl parenchymatöse (Atrophie, Vacuolenbildung,

fettige Degeneration der Leberzellen) als auch interstitielle (leichte perilobuläre Verdickung, leichte Verdickung der Zentralvenen, Kapillarwandverdickungen). Mir scheint der Schluß nicht gewagt, daß die Alkoholmischungen (Äthyl- mit Amylalkohol) beim Hunde wenigstens ein Lebergift darstellen, und zwar ein Gift, das seine Wirkung nicht nur auf die Leberzellen, sondern auch auf die Gefäße und auf das um dieselben liegende Bindegewebe äußert.

Diese Schlußfolgerung stimmt mit denjenigen im Grunde überein, zu denen die oben angeführten Autoren gekommen sind. Fast alle haben die Leber verändert gefunden, nur die Art der Veränderungen festzustellen, hat zu Meinungsverschiedenheiten geführt, indem einige ausschließlich parenchymatöse, andere vorzugsweise interstitielle Veränderungen gefunden haben wollten. Dazu ist zu bemerken, daß eine Verschiedenheit in den Befunden nicht zu vermeiden ist, denn die Natur der Veränderungen hängt von vielen Faktoren ab (Menge des dargereichten Alkohols, Zustand der für die Versuche benutzten Tiere, individuelle Widerstandskraft der einzelnen usw.), trotzdem kann man immer denselben histologischen Befund haben; es war aber auch bei meinen Tiere nicht ein Befund vollkommen mit einem andern übereinstimmend, ja nicht einmal stimmten die verschiedenen Schnitte aus der Leber eines Tieres miteinander überein.

Wenn es nun meiner Ansicht nach schon vergeblich ist, diese experimentell erhaltenen Resultate mit einem bestimmten Typus menschlicher Lebercirrhose in Einklang bringen zu wollen, so sind auch noch die Einwirkungen des Alkohols auf die Tiere und den Menschen so verschieden, daß man von histologisch gleichzustellenden Veränderungen vollständig absehen muß.

Macht denn nun aber der Alkohol, chronisch genossen, in der Menschenleber stets die gleichen Veränderungen? Sicherlich nicht, nach den Untersuchungen von Hanot und Gilbert gibt es eine nicht biliäre hypertrophische Cirrhose nach Alkohol, neben der klassischen atrophischen Cirrhose. Nach den Untersuchungen aller Beobachter gibt es auch noch eine Fettleber der Trinker oder, wie einige französische Autoren sagen, eine hypertrophische Fett-Cirrhose.

Ohne nun zu entscheiden, ob der Alkohol bei Tieren diese oder jene Form der Cirrhose hervorzurufen vermag, glaube ich aus meinen Versuchen schließen zu können, daß bei lange fortgesetzten Fütterungen der Hunde mit Äthyl- und Amylalkoholgemischen in der Leber derselben nicht nur parenchymatöse, sondern auch deutlich interstitielle, vor allem perivaskuläre Veränderungen hervorgerufen werden können.

Die schädliche Wirkung der Gemische äußert sich nicht nur auf die Leber, sondern auch auf die anderen Bauchorgane. Wie die Wirkung auf den Magendarmkanal ist, ist bekannt; klinische Beobachtung, pathologisch-anatomische Erfahrung und das Experiment stimmen darin überein. Ich will hier nur anführen, daß neben der Schleimhaut und Muskelschicht besonders auch die sympathischen Ganglien der Magenwand verändert werden, wie jüngst D'Amato und Macri als Erste gezeigt haben.

Neben dem Magen wird auch Pankreas, Milz, Nieren, Nebennieren betroffen. Für diese Organe gibt es in der Literatur keine experimentellen Nachweise, die ich mit meinen in eine Reihe stellen könnte. Carnot untersuchte die Wirkung des Naphthol-Alkohols auf das Pankreas, machte aber mit der Flüssigkeit direkt Injektionen in das Organ, ließ nicht auf dem natürlichen Wege per os die Flüssigkeit wirken.

Von einigen beim Menschen gefunden Veränderungen will ich die Angaben von Lancereaux erwähnen, welcher bei chronischem Äthylalkoholgenuß eine fettige Infiltration des Pankreas und der Nieren beschreibt, an der Milz eine kaum erwähnenswerte Verdickung der Kapsel. Damit stehen meine Befunde ziemlich in Einklang, ich habe in Pankreas, Nieren, Milz meiner Versuchstiere Hyperämie, Blutaustritte, parenchymatöse Veränderungen der Zellen gefunden, aber niemals ausgesprochene interstitielle Herde.

In bezug auf die Versuche mit Buttersäure muß ich hervorheben, daß meine Resultate mit den von Boix angegebenen nicht übereinstimmten. Er fand eine so hochgradige Verdickung der Glissonschen Kapsel, daß das Bindegewebe mindestens ebensoviel Platz in der Leber für sich einnahm, wie das eigentliche Parenchym der Leber. Bei meinen drei

Kaninchen war das Verhalten der Leber ein ziemlich weit davon abweichendes: man konnte kaum eine geringe Rundzelleninfiltration an den Gallengängen wahrnehmen, dann noch um die perilobulären Venen und schließlich eine leichte Vermehrung der Rundzellen im Innern einiger Lobuli. Die Veränderungen der Leberzellen waren dagegen weit stärker und diffuser.

Meine Befunde beanspruchen um so mehr Bedeutung, als meine Tiere längere Zeit, mehr als das Doppelte von der Dauer, die Boix für seine Versuche genommen hatte, in Behandlung waren und außerdem auch die Buttersäure-Dosen viel größer als bei Boix waren. Ferner muß hervorgehoben werden, daß der Befund von Boix in der Literatur allein dasteht, sogar viel angezweifelt wurde. Pirone untersuchte ebenfalls die Einwirkungen der Buttersäure an einem Kaninchen, das er drei Monate lang damit gefüttert hatte, er kam zu ähnlichen Resultaten wie ich (leichte Rundzelleninfiltration um die Gefäße, Pigmentablagerung, Veränderungen an Leberzellen).

Auf eine weitere Wirkung der Buttersäure möchte ich noch hinweisen, sie äußert sich an allen übrigen Organen ebenfalls, so besonders am Magen, an den Nieren und der Milz, etwas weniger an den Nebennieren, und vor allem am Pankreas.

Wir wollen aber wiederholen: sowohl die Fäulnisprodukte des Fleisches als auch die Alkoholgemische und die Buttersäure haben auf die Leber der Tiere eine schädliche Wirkung; es finden sich circulatorische Störungen (sehr starke Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen) mit schweren parenchymatösen Veränderungen der Leberzellen (trübe Schwellung, Vacuolenbildung, Nekrose usw.) und schließlich auch reaktive Entzündungszeichen, nicht nur um die Gefäße, sondern auch immer ein wenig diffus und in den schwereren Fällen sehr deutlich auch im Inneren der Lobuli wahrzunehmen.

Man hat nicht von der Nachahmung dieser oder jener Form der menschlichen Cirrhose zu sprechen, es ist wahrscheinlich, daß diese Substanzen nicht jedesmal in der gleichen Weise wirken, sondern verschieden je nach der Menge, nach der Dauer des Versuchs, nach der Widerstandskraft des Tieres usw. Wir sind aber zu dem Schluß berechtigt, daß

einige der Substanzen, welche die Klinik als Ursache für die Lebercirrhose des Menschen bezeichnet, wirklich fähig sind, bei Tieren eine schädigende Wirkung auf die Leber auszuüben.

Aus meinen Untersuchungen geht ferner hervor, daß diese Substanzen nicht nur auf die Leber, sondern auch auf andere Organe der Bauch- und Brusthöhle (Milz, Nieren, Pankreas, Magendarmkanal, Nebennieren, Circulationsapparat, Herz und Gefäße) eine schädigende Wirkung ausüben.

Was ist diesem Befunde aus der menschlichen Pathologie an die Seite zu stellen? Findet man bei Lebercirrhotikern nur die Leber oder auch die übrigen Organe mehr oder weniger schwer verändert? Die Untersuchungen in dieser Richtung haben gezeigt, daß auch beim Menschen neben der Leber die übrigen Organe meist verändert sind. Die Splenomegalie ist die Regel und fehlt nur sehr selten.

Neuere Untersuchungen von Klippel und Lefas, D'Amato, Steinhaus, Lando haben gezeigt, daß bei Lebercirrhose fast immer auch im Pankreas chronische interstitielle Entzündungszeichen vorhanden sind. Im Magen finden sich fast stets Zeichen chronischer Entzündung, nach Untersuchungen von Bottazzi ist auch der Darmkanal häufig verändert. In dem größten Teil der Fälle sind die Nieren hypertrophisch oder hyperämisch; bisweilen findet sich in ihnen eine ausgesprochene interstitielle Entzündung. Milian und Bossuat fanden unter 89 Fällen von Lebercirrhose bei der Sektion die Nieren nur 19mal unverändert, in 53 Fällen bestand eine verschieden starke Hypertrophie, in 17 Fällen verschiedene Veränderungen (Sklerose, Cysten usw.).

Auch am Myocard wurde fettige Degeneration oder Bindegewebsverdichtung manchmal gefunden. Bouchard beschrieb Veränderungen an den Arterien, verschiedene Störungen sind an den Hirnhäuten und an den peripherischen Nerven beobachtet worden (Le Masson, Sainton und Castaigne), auch am Plexus coeliacus (Bonome).

Zum Schluß will ich noch erwähnen, daß die Lebercirrhose von Bleichröder unter die Krankheiten der hämatopoetischen Organe gerechnet worden ist, deren Veränderungen die Lebercirrhose verursachen sollten.

Die pathologische Anatomie hat also festgestellt, daß bei Cirrhotikern meist Veränderungen in den verschiedenen Organen vorhanden sind, es besteht aber noch eine große Meinungsverschiedenheit über die Art, sie zu erklären. So wurde der Milztumor lange Zeit für eine bloße Stauungserscheinung in dem Pfortadergebiet gehalten, in den letzten Jahren haben aber Kliniker (Senator, Cardarelli usw.) und pathologische Anatomen (Östreich, De Nittis und Charrin, Azzurrini) darin übereinstimmend eine Milzveränderung gesehen, die mit den Schädigungen in der Leber parallel einhergeht, sie begleitet, aber nicht von ihnen abhängt.

Ein gleiches Urteil über die Deutung der Pankreasveränderungen haben Klippel und Lefas, D'Amato, Steinhaus abgegeben, sie haben Veränderungen in demselben festgestellt, auch wenn die Stauung im Pfortadergebiet fehlte. Bonome meint in bezug auf die Plexus coeliacus-Veränderungen, daß sie mit denen in der Leber gleichzeitig auftreten, aber daß die Plexus-Affectionen vielleicht eine schädigende Wirkung auf die Leber insofern hervorriefen, als sie Ernährungsstörungen im parenchymatösen und interstitiellen Lebergewebe hervorrufen könnten und so beide Teile für die Giftwirkung empfänglich machten.

Sei dem, wie ihm wolle, es ist von großer Wichtigkeit, daß die pathologische Anatomie mit der experimentellen Pathologie zu demselben Ergebnis kommt: beide zeigen, daß bei der Säufercirrhose oder bei abnormen Fäulnisprozessen im Darm nicht nur die Leber, sondern auch die übrigen Organe in gewissem Grade verändert sind.

Zwar finden sich beim Menschen letztere weniger häufig verändert als bei den Tierversuchen, aber darüber kann man leicht aufgeklärt werden. Die Tiere werden gewöhnlich viel intensiveren Schädigungen ausgesetzt, als es in Wirklichkeit bei den Menschen vorkommt. Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß die in den Darm gelangenden Gifte in der Leber ihre erste Etappe haben, dort üben sie die erste schädliche Wirkung aus, dort werden sie größtenteils abgeschwächt oder zerstört. In den großen Kreislauf und so in Berührung mit den anderen Organen kommen nur die Gifte, die in der Leber

nicht zerstört werden konnten, weil sie in zu großer Menge dorthin kamen und weil die Leber, schon geschädigt, sie nicht mehr zu zerstören vermochte.

Das muß man sich gegenwärtig halten, wenn man die Wirkung der Gifte auf die Leber mit der auf die übrigen Organe vergleichen will.

Wie die pathologische Anatomie, so ist auch die Klinik der Ansicht, daß die Lebercirrhose, wenigstens in einigen Fällen, nicht allein eine auf die Leber allein beschränkte Krankheit ist.

De Giovanni hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Lebercirrhose oftmals die Folge einer lymphatischen Konstitution ist, durch welche die Organe leicht in den Zustand einer interstitiellen Entzündung geraten, er beschreibt die anatomischen Anomalien, welche sich in solchen Fällen finden.

Hanot, der eine neue Erklärung für die eine Art der menschlichen Cirrhose gegeben hat, beobachtete seit 1892, daß die Disposition für die Lebercirrhose auf der sogenannten arthritischen Diathese beruht, welche in der Familie des Kranken oft deutliche Zeichen erkennen läßt. Die Arthritis ist aber bekanntermaßen eine ganz allgemeine Erkrankung, welche fast kein Gewebe des Organismus verschont.

Le Roux sammelte aus der Hanotschen Klinik viele Fälle alkoholischer Cirrhose, in denen als prädisponierendes Moment die Arthritis eine Rolle spielte.

Verneuil stellte die Beziehungen fest, die zwischen Arthritis, Brüchigkeit der Arterien und Leberkrankheiten bestehen.

Kabanoff fand bei 14 Cirrhose-Fällen in anderen Organen sklerotische Prozesse (Haut, Lungen, Herzmuskel, Pleura usw.) und nimmt an, daß die Lebercirrhose nicht als Krankheit für sich, sondern nur als Teilerscheinung einer konstitutionellen Krankheit zu betrachten sei.

Bleichröder hat die Hypothese aufgestellt, daß die Lebercirrhose von einer Veränderung der Milz und des Blutes in der Milz abhängt, aber diese Ansicht hat keinen Anklang gefunden, weil sie auf nicht gut begründeten Tatsachen basiert war (Eichhorst, Mongour usw.).

Die Klinik hatte schon lange die Ansicht vertreten, daß die Lebercirrhose der Ausdruck einer allgemeinen Erkrankung ist, darf man nun heute diese Ansicht teilen? Hat man einen Anhalt, daß in vielen, wenn nicht gar in allen Fällen eine Diathese oder eine Vergiftung infolge Stoffwechselstörung oder intestinalen Ursprungs vorhanden ist, welche in auffallendster Weise die Leber, aber auch die übrigen Organe schädigt? Ich glaube ja, aber um eine sichere Entscheidung zu bringen, sind weitere Untersuchungen und klinische Beobachtungen nötig. Meine Versuche, glaube ich, geben hinsichtlich dieser Frage eine Art Grundlage.

Unleugbar ist die Cirrhose des Menschen nicht ganz genau ebenso wie die der Versuchstiere, schon die Umstände, unter denen die Erkrankung zustande kommt, sind ganz andere, man darf daher, wie schon vorher erwähnt, nicht ohne weiteres die gefundenen Resultate auf die menschliche Pathologie übertragen wollen, aber ich glaube, daß meine Versuche wenigstens ergeben haben, daß einige Substanzen, welche die Klinik als disponierend für die Cirrhose der Leber ansieht, und welche experimentell auch die Leber zu schädigen imstande sind, in gleicher Weise auch andere Organe, wie die Milz, Nieren, Nebennieren, Arterien usw., schädigen können. Das festzustellen ist von großer Wichtigkeit, das ist der einzige Schluß, der aus diesen Untersuchungen zu ziehen ist; jetzt muß eine möglichst große Zahl von klinischen, pathologisch-anatomischen und experimentellen Untersuchungen die Beziehungen aufdecken, die zwischen den Veränderungen der Leber und der übrigen Organe bestehen, eine Frage, deren Beantwortung viel zur Aufklärung der Pathologie und Klinik der Lebercirrhose beitragen würde.

Schlußfolgerungen:

1. Bei lange Zeit fortgesetzter Fütterung von Tieren (Hunden, Kaninchen) mit Fleischfäulnisprodukten entstehen in der Leber mehr oder weniger schwere Veränderungen (Hyperämie, Blutaustritt, Nekrose und fettige Degeneration der Leberzellen, leichte Vermehrung des interstitiellen Gewebes usw.), aber niemals Veränderungen, die bei mikroskopischer Untersuchung

Bilder wie die Lebercirrhose des Menschen darbieten. Vorläufig darf man noch nicht von einer dyspeptischen experimentellen Cirrhose als einer wohl begrenzten Krankheit sprechen.

2. Buttersäure erzeugt in sehr langer Zeit (etwa 6 Monate) bei Kaninchen in der Leber mehr parenchymatöse als interstitielle Veränderungen, entgegen den Beobachtungen von Boix; man darf also weder von hypertrophischer noch von atrophischer experimentell mit Buttersäure erzeugter Cirrhose sprechen.

3. Äthyl- und Amylalkoholgemische erzeugen bei Hunden nach langer Zeit deutliche parenchymatöse und interstitielle Leberveränderungen, aber keine solchen, die einem gut abgegrenzten Typus der menschlichen Lebercirrhose entsprechen.

4. Alle diese bei den Versuchen benutzten Substanzen erzeugen nicht nur in der Leber eine schädliche Wirkung, sondern auch in mehr oder minder hohem Grade in vielen anderen Organen (Magen, Dünndarm, Milz, Nieren, Pankreas, Nebennieren) und manchmal auch im Circulationsapparat (Herz, Aorta).

5. Wendet man diese experimentellen Resultate auf die menschliche Pathologie an, so würde man der Ansicht eine gewisse Grundlage geben, nach welcher die Veränderungen der übrigen Organe, die man neben denen der Leber findet, Folgen derselben Schädigung sind, welche die Lebercirrhose hervorruft; mit anderen Worten: die Lebercirrhose würde nur der Ausdruck einer auch einige andere Organe betreffenden Krankheit sein.

Meinem verehrten Lehrer, Prof. Cardarelli, sage ich zum Schluß für die wichtigen Ratschläge, die er mir zuteil werden ließ, meinen besten Dank.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

- Fig. 1. Kaninchenleber (Versuch III. Zeiss Ocul. 3, Obj. CC): a) hämorrhagische Infiltration in die Glissonsche Kapsel, b) kleiner Gallengang, von Rundzellen umgeben, c) Pigmentklumpen, d) perilobuläre Vene, von Rundzellen umgeben. In dem Präparat sieht man, wie das proliferierte Bindegewebe einige Lobuli umhüllt.
- Fig. 2. Hundeleber (Versuch XII. Zeiss Ocul. 3, Obj. CC, ausgezogener Tubus). a) Perilobuläre Vene, mit Blut vollgefüllt, von faserigem

Fig. 1.

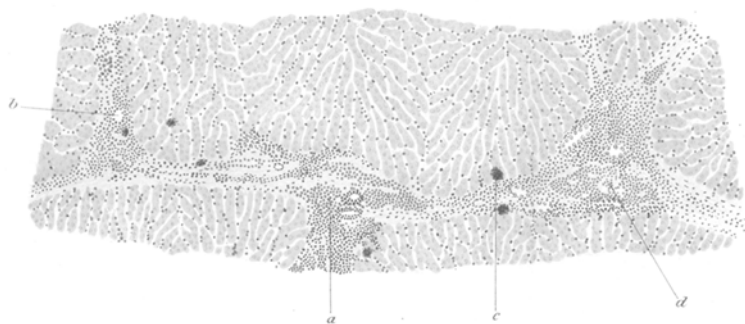
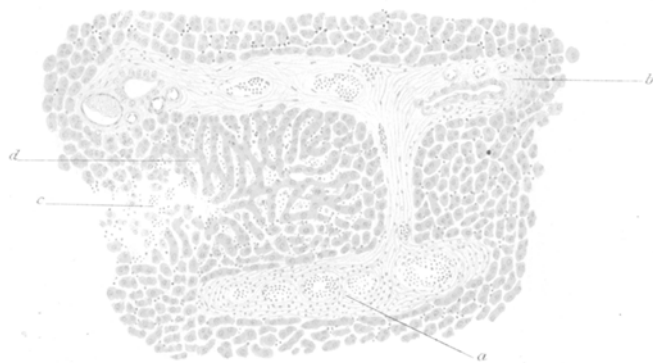


Fig. 2.



Bindegewebe und einigen Rundzellen umgeben, b) Gallengang, von faserigem Gewebe umgeben, c) nekrotische Leberzellen, d) atrophische verschmälerte Leberzellbalken, zwischen denen rote Blutkörperchen und proliferierte Endothelzellen liegen.

Literatur.

- Afanassijew, Zieglers Beiträge f. pathol. Anat., Bd. VIII, 1890.
 Azzurrini, Lo' Sperimentale, p. 597, 1902.
 Bamberger, Krankheiten des chylopoetischen Systems, 1864.
 Bleichröder, Münch. Med. Wochenschr., 1904, Nr. 8.
 Bonome, Sull' importanza delle alteraz. del plesso celiaco nella cirrosi epatica dell' uomo e nella cirrosi speriment. Bologna, 1901; refer. in Riforma Medica, vol. I, p. 51, 1902.
 Boix, Le foie des dispeptiques. Thèse. Paris 1894.
 Bottazzi, Sulle alterazioni del tubo intestinale della epat. interstiziale cronica — Archivio per le scienze med. 1894.
 Budd, Leberkrankheiten. London 1867.
 Caporali, I prodotti di intossicazione come cause predisponenti alle infezioni. Giorn. dell' Associaz. dei medici e Naturalisti di Napoli; anno 1898.
 Cardarelli, Lezioni sulle malattie di fegato e delle vie biliari. Napoli 1890.
 Carnot, Recherches expér. et cliniques sur les pancréatites. Thèse. Paris 1898.
 Cazalis, Hygiène et régime des arthritiques. Paris 1891.
 Dahlström, Alcoholismus chronicus. Leipzig 1852.
 D'Amato, Il pancreas nella cirrosi volgare del fegato. Riforma Medica, anno XIX, 1904.
 Derselbe, Observations cliniques et anatomo-pathologiques sur la gastro-succorrhée continue et sur la tétanie gastrique. Revue de Médecine, 1903.
 D'Amato und Macri, Die sympathischen Ganglien des Magens bei einigen exper. und spontanen Magenkrankh. Dieses Archiv Bd. 180, 1905.
 De Giovanni, Sulle alterazioni della cava ascendente complicante la cirrosi epatica. Gazz. med. ital. delle prov. venete, 1883; e Commentari di Clinica Medica. Ang. Draghi, Padova 1889.
 De Grandmaison, Thèse de Paris. 1892.
 De Nittis et Charrin, Semaine Médic., n. 15, 1897.
 De Rechter, Bulletin de l'Acad. royale de Médec. belge, 1892.
 Dickinson, Medic.-chirurg. Transactions 1873.
 Duchek, Alkohol im tierisch. Organismus. Prag. Vierteljahrsschr. 1853.
 Dujardin-Beaumetz et Audigé, Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1875.
 Eichhorst, Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. II, 1906.

- Fornario, Sull' azione tossica di alcuni prodotti della putrefazione. *Annali d'igiene speriment.*, fasc. 2, 1906.
- Förster, G., Inaug.-Diss. Berlin 1868.
- Frisco, Sull' azione dei veleni putridi nell' organ. animale. *Lavori dell' Istit. d'igiene di Palermo*. 1894—1895.
- Derselbe, Alterazioni del fegato e dei reni determinate dai prodotti della putrefazione intestinale. *Lavori dell' Istit. d' ig. di Palermo*. vol. XIII. 1896.
- Frerichs, *Klinik der Leberkrankheiten*. 1858.
- Friedenwald, ref. in *Deutsch. med. Wochenschr.* 1905.
- Hanot et Gilbert, *Société médic. des Hôpitaux de Paris*, 23 mai 1890.
- Hanot et Boix, D'une forme de cirrhose non alcoolique du foie par autointoxication d'origine gastro-intestinale. *Congrès internation. de Médec. de Rome*, 1894.
- Hanot, *Considérations générales sur la cirrhose alcoolique*. *Semaine Médicale* 1893.
- Inghilleri, Delle alterazioni del fegato nei processi di auto-intossicazione sperimentale. *Policlinico*, 1897.
- Joffroy et Servaux, *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool*. *Archives de Médec. expér. et d'anat. pathol.*, vol. X, 1897.
- Jovine, Ricerche sperimentali sulla cirrosi alcoolica del fegato nella prima età. *La Pediatria*, anno X. 1902.
- Kabanoff, *Archives génér. de Médecine*, février-mars 1895.
- Kahlden, *Experim. Untersuch. über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren*. *Zieglers Beiträge* 1891.
- Klippel et Lefas, *Le pancréas dans les cirrhoses veineuses du foie*. *Revue de Médecine*, vol. XXIII, 1903.
- Klopstock, *Alkoholismus und Lebercirrhose*. *Dieses Archiv Bd. 184. Heft 2*, 1906.
- Krawkow, *Archives de Médec. expér. et d'anat. pathol.* 1896.
- Kremiansky, *Über Pachymeningitis haemorrhagica interna beim Menschen und Hunde*. *Dieses Archiv Bd. 42*, 1868.
- Laffitte, *Intoxication alcoolique expérimentale et cirrhose de Laënnec*. *Thèse*. Paris 1892.
- Lancereaux, *Intoxication par les boissons alcooliques; dans le Traité de Médecine et de thérapeutique de Brouardel et Gilbert*, vol. XI, 1907.
- Lando, *Zeitschrift für Heilkunde*, 1906.
- Lange, bei Klopstock.
- Lefas, *Le pancréas dans les cirrhoses*. *Archives génér. de Médec.*, mai 1900.
- Le Masson, *Coexistence de cirrhoses éthyliques et de névrites péri-feriques*. *Thèse de Paris*, 1904.
- Le Roux, *Contrib. à l'étude de la cirrhose hépatique alcoolique. Prédisposition et précirrhose*. *Thèse de Paris*, 1894.

- Magnan, De l'action prolongée de l'alcool chez un chien. Comptes rendus et Mémoires de la Soc. de biol., Paris 1869.
- Derselbe, Recherch. de physiol. pathol. avec l'alcool et l'essence d'absinthe. Archives de physiol. 1873.
- Mairet et Combemale, Bullet. de l'Acad. des Sciences 1888.
- Milian et Bossuat, Le rein dans les cirrhoses biveineuses du foie. Bullet. et Mémoir. de la Soc. anatom. de Paris 1903.
- Mongour, Précis des maladies du foie. Paris 1905.
- Naunyn, Deutsch. Pathol. Gesellsch. Breslau 1904.
- Östreich, Dieses Archiv Bd. 162.
- Papillon, Lésions rénales et hépatiques d'origine alimentaire. Semaine Médic. 1900.
- Pirone, Contributo allo studio della cirrosi del fegato. Giorn. internaz. delle Scienze Med. 1898.
- Price, Guys Hospit. Report. 1884.
- Pupier, Démonstration expérim. de l'action des boissons dites spiritueuses sur le foie. Acad. des Sciences, 27 mai 1872.
- Derselbe, Congrès Médic. tenu à Lyon 1872.
- Derselbe, Action des boissons alcooliques sur le foie. Archives de physiol., mai 1888.
- Reale, Le intossicazioni. Conferenze. Napoli 1895.
- Rovighi, Epatiti da autointossicazione intestinale. Il Morgagni, n. 10, 1897.
- Derselbe, Sull' eziologia della cirrosi epatica. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 49, 1898.
- Ruge, Über den Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Dieses Arch. Bd. 49, 1870.
- Sabourin, De la glande biliaire de l'homme. 1888.
- Sainton et Castaigne, Archives général. de Médec., 27 septembre 1904.
- Senator, Berliner Klin. Wochenschr. 1893, Nr. 51.
- Steinhaus, Über das Pankreas bei Lebercirrhose. Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin, Bd. 74, Heft 5/6, 1902.
- Strauss et Blocq, Étude expérim. sur la cirrhose alcoolique du foie. Arch. de physiol. norm. et pathol., tome X., p. 409.
- Tinozzi, L' abuso degli aromi nell' eziologia della cirrosi volgare del fegato. Arch. per le scienze med., vol. VII, 1900.
- Tobaldo, Ricerche sperim. ed istolog. sulla cirrosi del fegato. Rivista veneta di scienze med. 1891.
- Verneuil, Acad. de Médec. Séance du 29 mai 1894.
- Viola, Ricerche intorno all' eziologia della cirrosi epatica. L'Arte Medica, anno 1899.