

XX.**Die Veränderungen der Blutkapillaren der Leber und ihre Bedeutung für die Histogenese der Leberzirrhose.**

(Aus dem Pathologischen Institute zu München.)

Von

Privatdozent Dr. Robert Rössle.

Untersucht man die morphologischen Verhältnisse bei der Entstehung der Eisenleber an einem umfangreicheren Materiale, so wird man, wie ich an anderer Stelle (10b) dargetan zu haben glaube, zu der Anschauung gelangen, daß im wesentlichen zwei ziemlich scharf voneinander geschiedene Prozesse zu der Ablagerung von Hämosiderin in der Leber führen. In dem einen Falle handelt es sich um eine Verarbeitung von hämatogenen Massen, wobei der Untergang und die Verarbeitung der roten Blutkörperchen bzw. ihres Hämoglobins an anderen Körperstellen, insbesondere aber in der Milz, stattfindet. Die Besonderheit des Vorganges liegt, was die Leber betrifft, jedenfalls darin, daß sie dabei bereits verarbeitetes Material, nämlich Hämosiderin, zugebracht erhält. Es wird ihr zum größten Teile durch siderofere Zellen zugeführt, welche man, solange der Prozeß der Hämosiderineinfuhr anhält, reichlich in den Kapillaren des Leberparenchyms findet. In welcher Weise diese Art der Eisenablagerung durch Krankheiten der Leber beeinflußt wird und welche Modifikationen des typischen Bildes sich im weiteren Verlaufe des Vorganges, insbesondere durch das Nachlassen des Eisenimports von der Pforte her ergeben, habe ich an der genannten Stelle ausgeführt. Es handelt sich ohne Zweifel bei dieser ersten Art der Eisenablagerung in der Leber um das, was schon längst als Hämosiderose der Leber (Siderosis von Quincke) bekannt ist. Ein von diesem wesensverschiedener Prozeß liegt aber der zweiten Art der Eisenleber zugrunde. Diese zweite Art umfaßt eine Gruppe von pigmentierten Lebern, die eine gemeinschaftliche Entstehungsweise insofern haben, als sie nicht dadurch zustande kommen, daß hämosiderotisches Material zugeführt und einfach abgelagert wird, sondern daß das Hämosiderin im Leber-

parenchym selbst aus roten Blutkörperchen oder Blutkörperchenstücken gebildet wird. Diese Gruppe von Eisenlebern erscheint, soweit meine Erfahrungen bis jetzt reichen, in zwei Hauptformen: entweder wird das Erythrocytenmaterial der Leber durch blutkörperchenhaltige Zellen (globulifere Leukocyten) zugebracht, oder frei in den Gefäßen befindliche, wahrscheinlich immer, oft aber nachweislich geschädigte Erythrocyten verlassen die Blutbahn und werden von den Leberzellen aufgenommen.

Bei dem Studium der Eisenlebern der letztgenannten Gruppen wiederholten sich nun zwei Beobachtungen: einmal, daß interstitielle Prozesse in solchen Eisenlebern nie fehlen, zweitens daß regelmäßig gleichzeitig, oft schon bei der makroskopischen Sektion, allgemeine oder lokale Hämochromatose, gefunden wird. Ich möchte deshalb diese Art der Eisenleber als hämochromatotische der obengenannten ersten Art, der hämosiderotischen, gegenüberstellen.

In der hämochromatotischen Eisenleber glaube ich nun ein zum Studium der Histogenese der Leberzirrhose geeignetes, zwar nicht neues, mir aber doch neue Gesichtspunkte darbietendes Material gefunden zu haben. Aus der Zahl der untersuchten Fälle sei es mir gestattet, einige herauszugreifen, und zwar Repräsentanten der ätiologisch jedenfalls verschiedenartigen und auch histologisch leicht zu unterscheidenden Formen der pigmentierten Zirrhose, in allen Stadien, von der eben erst eingeleiteten Pigmentierung und Induration bis zu den schon makroskopisch leicht zu diagnostizierenden geschrumpften Eisenlebern. Es sei aber gleich hier betont, daß nicht minder für gar nicht pigmentierte, chronische Hepatitiden, ja auch für besondere Abarten der Leberzirrhose, wie für die biliäre Zirrhose und die Cirrhose cardiaque, soweit solche überhaupt zuzugeben sind, die hier vorgetragenen Anschauungen, soweit meine bisherigen Erfahrungen reichen, stimmen.

Im folgenden möchte ich die histologische Beschreibung der Fälle mehr für sich selbst sprechen lassen und einstweilen nur das Gesamtergebnis der vorliegenden Studien zusammenfassen, damit der Leser imstande sei, die zunächst vorgebrachten Schlußfolgerungen an der Hand der Fälle zu prüfen.

Bekanntlich sind die Meinungen darüber geteilt, welches bei den interstitiellen Prozessen mit Parenchymschwund, und zwar nicht nur bei der Leberzirrhose, sondern auch bei den analogen Erkrankungen von Nieren, Pankreas, Herz, die primären Veränderungen sind. Während früher die Meinung vorherrschend war, daß die bindegewebige Wucherung den Prozeß einleite und die schrumpfende Narbe die empfindlichen, spezifischen Zellen erdrücke, hat sich neuerdings die insbesondere von Kretz verfochtene Anschauung mehr und mehr Anhänger erworben, die Anschauung, daß primäre Parenchymzellendegenerationen den Wucherungen des Bindegewebes vorangehen, und daß es sich im speziellen Falle der Leberzirrhose um einen Umbau des Organs mit immer wiederholten Parenchymabschmelzungen und in deren Gefolge um Regenerationen und interstitielle produktive Entzündungen handele. Im Verlaufe der hier zu berichtenden Untersuchungen hat sich mir die Überzeugung aufgedrängt, daß die Fragestellung, ob primäre Bindegewebswucherung, ob primäre Zellentartung, überhaupt hinfällig ist, da beide als wesentlich erkannte, und wie ich zugebe, oft voneinander abhängige Vorgänge auf eine gemeinsame primäre Ursache zurückzuführen sind, nämlich auf die Veränderungen des Ernährungsapparates, insbesondere auf Läsionen der Kapillaren. Der zirrhotische Prozeß wird eingeleitet durch Störungen in der Beschaffenheit der Gefäßwände und hierdurch bewirkte toxische Ödeme, herdweise oder verbreitet; in beiden Fällen kommt es bei besonderer Intensität zu typischen Dissoziationen. Die toxische Läsion der Gefäßwand führt aber gewöhnlich zunächst nur zu erhöhter Exsudation, kenntlich an den perikapillären Ödemen, zu Untergang, und zwar immer wiederholter Ablösung und zum Zerfall von Kapillarendothelien; dann kommt es zu einer Regeneration dieser, und zwar unterliegt auch diese Regeneration dem Weigertschen Gesetze: an Ort und Stelle wird die mehrfache Menge an Kapillarwandzellen hervorgebracht, als ursprünglich vorhanden war. Sobald aber wirklich in einem bestimmten Bezirke die Regeneration im Überschuß tätig war, verändert sich das Ansehen der Haargefäßwandung: seitlich des Zellkernes erscheinen feinste Fibrillen, die sich zu Polstern verdicken. Es ist mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht zu unter-

scheiden, ob man im gegebenen Falle noch Endothelie oder Fibroblast vor sich hat, ja es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich gar nicht um eine Umwandlung zu Fibroblasten handelt, sondern nur die den vermehrten Endothelien anliegende, vorher aus — unsichtbaren — Gitterfasern bestehende Kapillaradventitia sich fibrillär umwandelt und hierdurch mit den gewöhnlichen Methoden färbbar wird. Diese Vorgänge können mitten im Parenchym, entfernt von Glissonscher Kapsel und Zentralvene, sich abspielen, wie die ersten Anfänge in sonst ungestörten Lebergeweben nachweisen, lokalisieren sich jedoch, wie bekannt, mit Vorliebe in den Grenzgebieten des Parenchyms gegen das portale Stützgewebe. Was das Parenchym betrifft, so kann es auch in Leberbalken, zwischen denen außerordentlich endothelreiche Kapillaren zu sehen sind, ein vollkommen unverändertes Aussehen bewahren. Aber nicht nur dies, sondern auch von ganzen Fibrillenkörbchen umgebene Leberzellgruppen bewahren unter Umständen Kern und Protoplasma intakt. Hier lehrt gerade das Studium der pigmentierten Zirrhosen ein Besonderes: diejenigen, welche sich zur primären Parenchymdegeneration bekennen, behaupten gern, daß solche gesund aussehenden, von jungem Bindegewebe eingeschlossenen Leberzellgruppen junge, durch Regeneration entstandene Leberzellen seien. Dies ist nun, wie die hämochromatotische Zirrhose zeigt, nicht zutreffend. Denn in diesen Fällen besagt uns die Beladung mit eisenhaltigem Pigmente, daß es sich nicht um junge Parenchymzellen handeln kann, denn junge Parenchymzellen können nicht pigmentiert sein; während in unpigmentierten Zirrhosen die Unterscheidung zwischen jüngeren und älteren Parenchymteilen zum mindesten unsicher ist, können wir für die Zirrhosen mit Eisenablagerung wenigstens die jüngst gebildeten Parenchymteile an dem Mangel an Hämosiderin als solche erkennen. Diese Möglichkeit setzt uns also in den Stand, jene oft als junge Regenerationen gedeuteten Zellgruppen innerhalb der proliferierten Bindegewebelemente als abgesprengte, durch primäre Bindegewebswucherung isolierte Gruppen alter Parenchymzellen zu deuten.

Es gibt nun unzweifelhaft eine große Anzahl sowohl pigmentierter wie unpigmentierter Zirrhosen, in denen, wenn

man bei der alten Fragestellung (primäre Epitheldegeneration oder primäre interstitielle Proliferation) bleiben wollte, man sich auf die Seite von Kretz stellen müßte. Es scheinen mir dies insbesondere die stark fettbeladenen, hochgradig atrophischen Leberzirrhosen zu sein. Aber man wird auch für sie finden, daß die Veränderungen am Parenchym und Stützgewebe abhängig sind von den Erstlingsveränderungen am Gefäßapparate. Jedoch muß ich zugeben, daß, obwohl dieselben Befunde, wie sie oben geschildert worden sind, auch hier nie vermißt werden, die Erklärung dafür aussteht, warum im einen Falle die Leberzellen so erheblich fettig entarten, während im anderen Falle die Folgen jener geschilderten Kapillarveränderungen Zeit haben, sich längs offenbar gesund bleibender Leberzellbalken zu entwickeln. Hier wird wohl eine Erklärung nicht eher gegeben werden können, als bis wir über die dabei vielleicht obwaltenden Unterschiede in der Art und der Intensität des auf Gefäße und durch sie hindurch auf die Leberzellen wirkenden Toxins etwas wissen. Daß für das Zustandekommen der fettigen Entartung ein herdweise stark ausgeprägtes toxisches, perikapilläres Ödem mit vollständiger Verengung der Kapillaren von großer Bedeutung sein kann, werde ich später zeigen, bis jetzt kann ich in der fettigen Entartung nur den Ausdruck der mangelhaften Ernährung, insbesondere des Sauerstoffmangels bei der durch das Ödem bedingten Verlegung der Kapillaren, sehen. So möchte ich die Vermutung aussprechen, daß die Unterschiede in bezug auf die Ausdehnung der Epithelentartungen bei den einzelnen Zirrhosen auf Unterschieden der auf die Gefäße ausgeübten Giftwirkung beruhen; in Übereinstimmung damit möchte ich die hypertrophischen Zirrhosen für das Produkt eines verhältnismäßig schwachen Giftes ansehen, und, wie ich es schon an anderer Stelle getan habe, die dabei sich abspielenden Vorgänge besonders mit der Elephantiasis, d. h. den durch chronisches Ödem gesetzten Veränderungen, vergleichen, ohne zu vergessen, daß hypertrophische Zirrhose besonders bei jugendlichen Individuen vorkommt und die lebhaftere Regeneration des Gewebes bei solchen zu berücksichtigen ist.

Es ergibt sich aus dem Gesagten die Auffassung, daß es sich bei der Leberzirrhose um den Ablauf und das Resultat

eines (infektiös-)toxischen Prozesses handelt. Weit entfernt, dem Alkoholismus eine andere Rolle als die eines vermittelnden oder unter Umständen bloß symptomatischen Momentes zuzuweisen, glaube ich vielmehr, daß in einem Teil der Fälle die Ursache der chronischen Leberentzündung im Wurzelgebiet der Pfortader sitzt. Es muß immer wieder daran erinnert werden, daß die Leber sozusagen in die Vene der Milz eingeschaltet ist, d. h. desjenigen Organs, welches die lebhafteste Beteiligung an allen Infektionsprozessen erkennen läßt, und man muß, wie ich glaube, denjenigen beipflichten, welche in der Milzvergrößerung bei Leberzirrhose nicht nur die Folge einer Stauung, sondern eine entzündliche, chronische Splenitis sehen.¹⁾ Dasselbe möchte ich für die Veränderungen am Magendarmkanal betonen. In Fällen von Leberzirrhose mit Ascites und Ödemen ist es für Magen und Darm, auch bei mikroskopischer Betrachtung, vorläufig nicht zu entscheiden, wieweit es sich um die Folgen der Stauung, wieweit aber um reine, primäre Störungen handelt. In dieser Hinsicht sind diejenigen Fälle von besonderer Wichtigkeit, bei welchen jeder Ascites, jede ödematöse Durchtränkung des Darmkanals bei schwerer Leberzirrhose fehlt. Soweit meine Erfahrungen bei der Seltenheit dieses Befundes reichen, wird man dabei aber oft eine recht erhebliche chronische Gastroenteritis finden, vielleicht einmal auch nur Residuen einer starken Typhlitis und Perityphlitis. Ferner gehören hierher Fälle von beginnender Leberschrumpfung mit chronischer Gastroenteritis ohne Stauungskatarrh, die ich Präzirrhenosen nennen möchte, und die ich für die Erkenntnis des Wesens der Leberzirrhose für besonders wichtig halte, deren Erörterung ich mir aber für später vorbehalten will. Sie betreffen Individuen, die an anderweitigen, interkurrenten Krankheiten sterben.

1) Vielleicht sind so auch Fälle zu erklären, wie ein kürzlich von Marchand (Arbeiten aus dem Pathologischen Institut zu Leipzig, Heft 3, 1906, S. 53) mitgeteilter: Bei einem 34jährigen Manne hatte sich nach einem vor neun Jahren während der Militärzeit erlittenen Bajonettstoß ein großer Milztumor entwickelt. Die klinische Diagnose lautete: Bantische Krankheit. „Die Sektion ergab eine sehr schwere, offenbar alte Leberzirrhose und Residuen eines subphrenischen Abszesses in der Milzgegend.“

Nicht immer jedoch scheint die Quelle der Toxinwirkung in Magen oder Darm zu liegen. Ich habe in dem schon erwähnten Vortrag auf die „multiplen Verhärtungen in verschiedenen Organen“ aufmerksam gemacht. Nicht nur finden sich bei der Leberzirrhose mit großer Regelmäßigkeit analoge Prozesse im Pankreas, worauf insbesondere von Steinhaus und Lando aufmerksam gemacht wurde, sondern ich finde auch sehr häufig Herde abgelaufener und noch bestehender Entzündung in der Niere, seltener im Herzen. Dies deutet doch auf hämatogene, und zwar durch den großen Kreislauf vermittelte Schädigungen. Ferner scheint mir die Häufigkeit von Sehnenflecken und anderen Perikarditisresiduen sowie von Kapselverdickungen und -Verwachsungen der Milz bei Leberzirrhose bemerkenswert, wobei ich betone, daß, was die gleichzeitige Veränderung von Epikard und Leber betrifft, es sich in den gemeinten Fällen selbstverständlich um echte Leberzirrhosen, nicht um die „perikarditische Pseudoleberzirrhose“ gehandelt hat.

Alles dies deutet darauf hin, daß wir die Leberzirrhose in manchen, noch näher zu bestimmenden Fällen für die Teilerscheinung einer allgemeinen, für die verschiedenen Organe analogen Schädigung der Parenchyme ansehen müssen, und ich möchte schon jetzt darauf hinweisen, daß ich auch die Histogenese der in den verschiedenen Organen dabei stattfindenden Veränderungen für eine einheitliche halte.¹⁾

Für diejenigen Fälle, in denen der kranke Magendarmkanal als Quelle des Toxins anzuschuldigen ist, kann natürlich aus den vorliegenden anatomischen Untersuchungen nicht geschlossen werden, um was für eine Art Giftwirkung es sich handelt, ob um abnorme Verdauungsprodukte oder um bakterielle Toxine, die von (ständigen?) Mikroorganismen im Verdauungskanal und in dessen entzündeter Wand ausgeschieden werden.

Es ist klar, daß bei dieser Betrachtungsweise und Einteilung der Zirrhosen kein großer Raum für eine biliäre,

¹⁾ Zu demselben Schlusse kommt d'Amato in einer eben erschienenen Arbeit über „experimentelle, vom Magendarmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane“. (Dieses Archiv Bd. 187, 1907.)

d. h. von den Gallenwegen ausgehende, Zirrhose bleibt. Ohne Zweifel kommt in der Gallenblase von zirrhotischen Lebern öfters Steinbildung vor als dem sonstigen Durchschnittsvorkommen der Cholelithiasis entspricht. Aber gerade bei der Auffassung der Leberzirrhose als einer hämatogenen, toxisch infektiösen Erkrankung und der bekannten Ausscheidung von Bakterien durch die Galle wird man eher die Gallensteinbildung in diesen Fällen von der Lebererkrankung abhängig machen als umgekehrt. Auch sprechen, soviel ich sehe, die histologischen Befunde an größeren Durchschnitten der Glissonschen Kapsel bei Leberzirrhose sicher nicht für ein häufiges Vorkommen von biliärer Zirrhose. In feineren Verzweigungen des portalen Gewebes läßt sich die vorhandene ältere Entzündung ja nicht mehr mit Sicherheit auf die Gallenwege als Ausgangspunkt beziehen.

Durch experimentellen Verschuß des Ductus choledochus erhält man bei Tieren bekanntlich Nekrosen der intermediären und zentralen Zonen der Leberläppchen. Dasselbe sieht man, wie ich kürzlich wiederum bei einem Krebs der Papilla Vateri erfahren habe, beim Menschen. Ob es jedoch eine solcher-gestalt aus Lebernekrosen hervorgegangene Zirrhose gibt, ist zum mindesten sehr fraglich. Daß aber infektiöse, ascendierende Cholangitis dieselben Vorgänge entfacht, welche nach meinen obigen Auseinandersetzungen die Leberzirrhose einleiten, sah ich kürzlich an einem ausgezeichneten Beispiele von aufsteigender Gallengangsentzündung bei eitriger Cholezystitis. Hier war die kleinzellige Entzündung auch noch in kleinen Zweigen der Glissonschen Kapsel deutlich um die Gallenwege lokalisiert, und innerhalb des Parenchyms fand sich, außer Nekrosen der intermediären Zonen ein exquisites, jedenfalls als kollateral aufzufassendes herdweises Ödem mit vermehrten Endothelien und zahlreichen Leukocyten in den Kapillaren. Es ist mir sehr wahrscheinlich, daß auf solchem Wege, falls der Prozeß weniger akut als in diesem Falle verläuft, Indurationen und Zirrhosen sich entwickeln können, doch ist es mir an fertigen Zirrhosen, wie gesagt, nie möglich gewesen, die Entstehung als von den Gallengängen ausgehend anzusehen. Doch mag dies an der zufälligen Zusammensetzung meines Materials liegen.

Dieser selbe Grund hat mich auch an dem Vorkommen einer Cirrhose cardiaque zweifeln lassen. Gerade das Münchener Material, das so außerordentlich zahlreiche indurierte, atrophische Stauungslebern aufweist, müßte uns doch hin und wieder eine Cirrhose cardiaque bringen; statt dessen habe ich trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit nur zweimal einen Beginn wirklicher Bindegewebsentwicklung im Bereich des durch Druck (?) untergegangenen zentralen Parenchyms gesehen; ich erwähne dies nur deshalb, weil gleichzeitig in jenen Teilen ein ausgesprochenes Ödem mit beträchtlicher stellenweiser Verengung der doch sonst weiten Kapillaren und Endothelwucherung bestanden, und weil ich sonst auch bei hochgradiger Stauung, wenn nicht toxische Prozesse gleichzeitig bestanden (z. B. akute Perikarditis) das Ödem regelmäßig vermißte.

Es sind also Hinweise darauf vorhanden, daß auch für die biliäre und für die kardiale Zirrhose die Bindegewebsbildung vom Ödem ihren Ausgang nimmt.

Um nun auf die Beziehung der Hämochromatose zur Leberzirrhose zurückzukommen, so hat schon v. Recklinghausen bei der Aufstellung des Begriffes Hämochromatose auf die Beziehung dieser allgemeinen Pigmentation zu interstitiellen Veränderungen hingewiesen und sehr treffend von einer chronischen hämorrhagischen Hepatitis gesprochen. Ich kann auch eine andere Beobachtung bestätigen, nach welcher man bei hämochromatotischer Zirrhose (wie ich lieber statt pigmentierte Zirrhose sagen möchte) die portalen Lymphknoten regelmäßig stark gefärbt findet, und die Bemerkung dazu fügen, daß überhaupt die Drüsen der Leberpforte ein charakteristisches Abbild der in der Leber sich abspielenden Vorgänge bieten, indem sie z. B. außer der Pigmentierung mit Blutfarbstoff und, wie unten zu zeigen sein wird, den auf dem Lymphwege dahin verschleppten Erythrocyten bei dem in voller Entwicklung begriffenen Prozeß der Sklerosierung der Leber auch hochgradiges Ödem zeigen. Sie können dabei das Vierfache ihrer natürlichen Größe und eine rostbraune Beschaffenheit und vollkommene Durchfeuchtung zeigen.

Daß ein Prozeß, welcher die Kapillarwände so schädigt, daß es zu toxischen Blutungen kommt, gleichzeitig eine große

Menge von Blutkörperchen zugrunde richtet, ist von vornherein anzunehmen, indem es bei der entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft von intravaskulären und vaskulären Zellen (Blutkörper und Endothelien) nicht leicht ein Gift geben wird, welches nur auf eine dieser beiden Zellarten abgestimmt sein wird. Diese Annahme der gleichzeitigen Schädigung von Endothelien und Erythrocyten ist nun doch wahrscheinlich für die Entstehung der Hämochromatose notwendig. Der Austritt von roten Blutkörperchen durch Diapedesis- oder durch Rhexisblutung allein genügt nicht, um Aufnahme der Erythrocyten in Leberzellen und Verarbeitung zu Hämosiderin zu bewirken, wie wir aus der Beobachtung von andersartigen Blutungen (z. B. bei Eklampsie oder durch Trauma) wissen. Für die Gefäßwandzellen, glatten Muskelzellen usw. hat v. Recklinghausen angenommen, daß das Hämofuszin der Hämochromatose in ihnen aus aufgenommenem gelöstem Blutfarbstoff entsteht; Lubarsch hat diese Annahme für die glatte Muskulatur des Darms durch Experimente sehr wahrscheinlich gemacht; ich selbst glaube auf Grund später mitzuteilender histologischer Beobachtung über die Hämofuszin-entstehung in den Zellen der Glissonschen Kapsel bei hämochromatotischer Zirrhose das Gleiche. Für die Epithelien hingegen glaube ich dargetan zu haben, daß die Hämosiderin-ablagerung von intraepithelialer Verarbeitung nicht nur gelösten Blutfarbstoffs (dieser Vorgang entzieht sich noch unserer Beurteilung), sondern sicher zum großen Teil von Verarbeitung von Blutkörpern und Stücken derselben herrührt. Und von diesem Erythrocytenmaterial glaube ich, entsprechend den modernen Anschauungen über Phagoeytose, daß es durch dasselbe Toxin, welches die Kapillarwände bis zum völligen Untergang schädigt, so zugerichtet wird, daß es von den Epithelien aufgenommen werden kann, was ohne diese bestimmte Beeinflussung, wie die obigen Beispiele zeigen, nicht der Fall ist.

Über einen nicht unwichtigen Punkt besagen die vorliegenden Untersuchungen leider nichts. Es ist ein Punkt, der die ganze Sachlage in der Frage der Eisenfarbstoff-ablagerung noch verwickelter gestaltet als sie ohnehin ist; es

ist die Rolle der Hämoglobinämie bei Hämosiderosis und Hämochromatose. Diese Frage scheint mir nicht anders als auf experimentellem Wege zu lösen zu sein. Ein Teil der Arbeit ist jedoch schon geleistet; durch Untersuchungen der Quinckeschen Schule wissen wir, daß Hämoglobininjektionen Hämosiderosis hervorrufen. Welche Beziehungen aber die Auflösung des Blutfarbstoffes im Blut zur Hämochromatose hat, mit anderen Worten, einen wie großen Anteil bei der dabei geschehenden Farbstoffablagerung die Hämoglobinämie hat, darüber wissen wir noch gar nichts.¹⁾

Was nun die Diagnose der hämochromatotischen Zirrhose betrifft, so dienen zu ihrer Erkennung: erstens der Nachweis von hämoglobinhaltigen Tropfen oder von Erythrocyten in Leberzellen, zweitens der Befund von Hämofuszin in den Zellen des Interstitiums. Der erstere Punkt ist deshalb notwendig, weil, wie mir scheint, zuweilen eine Kombination von Hämosiderose mit schwacher Hämofuszinablagerung vorkommt. Ferner sei auf die Möglichkeit des Vorkommens einer Hämosiderose bei einer einfachen Leberzirrhose hingewiesen, sowie auf das isolierte Vorkommen von Hämochromatose in der Leber. Es braucht also nicht notwendig eine allgemeine Hämochromatose gleichzeitig vorzuliegen. Schon v. Recklinghausen hat in seiner ersten Mitteilung auf lokalisierte Hämochromatosen hingewiesen. Schließlich sei auch noch auf die Kombination von Hämosiderosis und Hämochromatosis in ein und derselben Leber hingewiesen (Siehe unten Fall 435/06.)

Das Material, dessen histologische Beschreibung ich im folgenden geben möchte, stammt zum Teil aus dem Kieler pathologischen Institute, wo diese Studien begonnen wurden, zum Teil aus dem Institut zu München, und ich möchte an dieser Stelle meinen verehrten Lehrern, Herrn Geheimrat Heller und Herrn Obermedizinalrat v. Bollinger, für die Überlassung des Materials meinen besten Dank sagen.

Es ist nach meinen Erfahrungen nicht immer möglich, mit Sicherheit die Genese der Hämosiderinpigmentierung in

1) Über eigentümliche, auf Hämoglobinämie mit Wahrscheinlichkeit zurückzuführende Befunde an den Sternzellen s. unten.

einem bestimmten Falle festzustellen; es kommt gerade zur Sichtbarmachung der von mir für die Hämochromatose verantwortlich gemachten Vorgänge auf eine tadellose Konservierung des Materials an; welche Rolle gerade für die Erythrocytendarstellung eine geeignete Technik spielt, wird z. B. aus den Angaben über den Fall 435/06 hervorgehen. Unter Umständen gelingt es aber auf keine Weise, mit den üblichen Methoden die Erythrocyten innerhalb der Kapillaren zu färben. Es scheint mir dies weniger von dem Zeitpunkte der Obduktion, als von gewissen (vitalen) Eigenschaften der Blutkörperchen und des Leberparenchyms abhängig zu sein. Doch sind die obwaltenden Verhältnisse noch zu unklar, als daß sie schon hier erörtert werden könnten.

All das, was im vorhergehenden auseinandergesetzt wurde, möchte ich nun mit Beispielen belegen, nur die einfache Häm siderosis möchte ich unter Hinweis auf das an zitiertes Stelle Gesagte übergehen. Den Beschreibungen ausgebildeter Zirrhose verschiedener Art möge ein Fall von Kombination von Häm siderosis mit Hämochromatose der Leber und ein Fall von eben beginnender hämochromatotischer Zirrhose voraufgehen.

Gleichzeitige Häm siderose und Hämochromatose der Leber.

SN 435/05. München. 55-jähriger Bierbrauer. Obduktion 20^h p. m.

Wesentlicher Befund: Stauung und geringe Pigmentzirrhose der Leber; starke Derbheit des Pankreas. Milztumor. Hypertrophie des ganzen Herzens mit besonderer Hypertrophie und Dilatation des rechten. Starkes Lungenemphysem. Säbelscheidenförmige Verengung der Trachea und großer Gallertkropf. Zwei runde Duodenalgeschwüre, ein rundes Geschwür des Pylorusmagens und kleine Geschwüre der übrigen Magenschleimhaut. Vollständige Verödung der Gallenblase durch Steine; Blutkot im Dickdarm; ausgedehnte Blutungen der Haut, besonders der unteren Extremitäten. Eigentümliche bräunliche Pigmentierung der Achselhöhlen und der Genitalgegend. Geringer Ikterus; Hämochromatose des Dünnarms. Glatter Zungenrund.

Im ausführlichen Protokoll ist die Leber als etwas verkleinert, derb, stumpfrandig, feinhöckerig, ihre Schnittfläche als deutlich körnig, mit durchgehends rostbrauner Färbung bei deutlicher hellgrauer Streifung und sehr dunkler Felderung geschildert. Mikroskopischer Befund:

Stauungsleber mit geringer interstitieller chronischer Hepatitis. Fast vollkommen regelrechter Aufbau des Parenchyms. Das

portale Gewebe hie und da deutlich verbreitert und leicht infiltriert. Schmale Züge bindegewebigen Charakters strecken sich zuweilen gegen die Zentralvenen zu. Auch von diesen aus scheinen manchmal bindegewebige Streifen auszugehen. Pfortader- und Arterienäste sind intakt, die Wandbekleidung der größeren Gallenwege scheint abzuschilfern; neugebildete Gallengänge sind nicht vorhanden. Das Parenchym ist frei von Fett und mäßig reich an Pigment; dieses findet sich viel spärlicher auch in Endothelien. Die den erweiterten zentralen Kapillaren anliegenden Leberzellen besitzen außer hellerem Protoplasma noch helleres, mehr rostfarbenes Pigment, während der in der Glissonschen Kapsel und in den übrigen Leberzellen abgelagerte Farbstoff fast schwarz ist. Einen mehr hellbraunen Ton haben die in Spindelzellen des portalen Gewebes eingeschlossenen Körner. Zwischen den Leberzellen der zentralen Läppchenteile, anscheinend oft auch in diesen, befinden sich größere und kleinere Tropfen Gallenpigments. Vereinzelt werden solche Tropfen auch in den spärlichen, in den Kapillaren der Nähe treibenden Leukozyten gefunden. Rote Blutkörperchen sind nur in wenigen Kapillarbezirken aufzufinden und auch dann wegen schlechter Färbbarkeit schwer zu sehen; siderofere Zellen sind wenige vorhanden. Die Kapillarwandungen zeigen nichts Besonderes, abgesehen davon, daß sie nicht immer den Leberzellreihen glatt anliegen. Es ist auffällig, daß die spärlichen pigmentführenden Leukozyten fast ohne Ausnahme dicht um diejenigen Zentralvenen herum sitzen, von denen die erwähnte Bindegewebsentwicklung ausgegangen ist. Sie befinden sich dort wie verkeilt zwischen Leberzellen, Bindegewebszellen und aufgequollenen Kapillarwandungen und fallen besonders durch ihre ungewöhnliche Größe auf.

Soweit ergeben sich die Befunde in zahlreichen Gewebsstücken, die nur der Formalinhärtung ausgesetzt und dann nach Wässerung in steigendem Alkohol weiterbehandelt, waren. Sehr viel genauere Aufschlüsse über das Wesen der in der Leber sich abspielenden Prozesse wurden durch das Studium von Blöcken gewonnen, die zum Zwecke besserer Darstellung der Erythrocyten und der feinen Kapillarmembranen nach der Formalinfixierung direkt noch in heißen Sublimatessig eingelegt und nach mehreren Stunden erst gewässert und dann sehr sorgfältig mit Jodalkohol vom Sublimat befreit wurden. In so behandelten Gewebsstücken gelang die Darstellung der intrakapillären Erythrocyten ausgezeichnet. Sie wurden nun bei Hämatoxylin-Eosinfärbung leuchtend rot und auch die Kapillärwände wurden erheblich deutlicher als vorher. Da ergab sich denn folgender interessanter Befund: die Stellen, in denen eine Erweiterung der perivasalen Lymphräume vorhanden waren, fanden sich nun viel zahlreicher, und wo keine Blutkörperchen zwischen den Leberzellbalken gefunden wurden, konnte man sicher sein, daß auch keine vorhanden waren. Es ergab sich auch der Grund für dieses Fehlen des Kapillarinhalts: die perikapillären Lymphräume waren stellenweise derart erweitert, daß die von den Leberzellen abgehobenen Kapillärwände sich in der Mitte be-

rührten. Häufig aber war auch nur die eine Wand abgedrängt und lag der anderen und damit scheinbar der gegenüberliegenden Leberzelle dicht an. Am besten war dies natürlich an denjenigen Kapillarabschnitten zu sehen, wo mit der lamellenartigen Wand die zugehörigen Endothelien ihren Platz verändert hatten. Ein äußerst charakteristisches Bild bietet auch das mäßig entwickelte Ödem: Die Blutbahn der Kapillare ist dann nur soweit verengt, daß zwischen den beiderseits abgehobenen Kapillarwänden die Erythrocyten nur mehr einer hinter dem anderen, im Gänsemarsch, durchschlüpfen können. Übrigens muß hervorgehoben werden, daß sich ohne Zweifel auch leere Kapillarschläuche bei anscheinend offenem Lumen der Blutbahn fanden. Aber natürlich besagt dies nichts bei der Unkenntnis der rings um diese entleerte Kapillare herrschenden mechanischen Verhältnisse und der Möglichkeit zwar weniger des Auslaufens der Kapillaren bei der Präparation als postmortaler anderweitiger Veränderungen (Druck, Kontraktion). Sichere Kontinuitätstrennungen der Kapillarwände sind nur spärlich aufzufinden; jedoch flottiert hie und da eine abgerissene Endothelie im Kapillarlumen, und wo sonst kleine Lücken in der Kapillarwand gesehen werden, da fällt gewöhnlich die unscharfe Begrenzung des Leberzellprotoplasmas auf. Nun ergibt sich auch, daß rote Blutkörperchen in nicht geringer Zahl sich in den Wandzellen der Kapillaren befinden, zuweilen auch in weißen Blutkörperchen, und nicht schwer sind auch Leberzellen zu entdecken, welche unzweifelhafte Erythrocyten und erythrocytenähnliche Körper enthalten. Letztere Einschlüsse sind oft größere oder kleinere, von Gallenkügelchen leicht durch die Farbe zu unterscheidende Tröpfchen oder keulenartige oder kommaähnliche Gebilde. Hie und da erscheint es auffallend, daß die Erythrocyten gerade an der Stelle der Grenzlinie zwischen zwei Leberzellen einzudringen scheinen; manchmal findet sich um aufgenommene Erythrocyten ein heller Hof (künstlicher Spaltraum). Nicht selten werden Erythrocyten auch zwischen Kapillarwand und Leberzelle noch frei gefunden; auch im Bindegewebe der G l i s s o n s c h e n Kapsel, insbesondere in den Gefäßscheiden, in der Nachbarschaft jener obenerwähnten braun getüpfelten Zellen fanden sich einzelne Exemplare von Erythrocyten, seltener eine Gruppe solcher in Gewebsspalten, die ihrem Baue nach keine Blutkapillaren waren. Größere Blutungen waren im portalen Gewebe nicht vorhanden. Mit der Weigertschen Fibrinfärbung ist nirgends Fibrin, wohl aber sind grampositive sehr feine nicht stets kapseltragende Diplokokken, in Anordnung und Gestalt wechselnd, in Gefäßen und Kapillaren zu entdecken. Bald erscheinen sie mehr wie Stäbchen, bald liegen sie in Kokkenhäufchen zusammen.

Portaldrüse: Starke Vergrößerung und Auflockerung durch Ödem, sehr starke Hämosiderose: Das Pigment liegt in größeren und kleineren Klumpen frei oder in einkernigen Zellen eingeschlossen, daneben sind in den weiten lockeren Maschen der Lymphsinus große, runde, einkernige Zellen mit dichtem, rotvioletterm Plasma, welches sehr an das

der Leberzellen erinnert (abgerundete, verschleppte Leberepithelien?). Auch die Kerne entsprechen in bezug auf Größe und Form denen der Leberzellen. Die Gefäßwandzellen der in der Umgebung der Drüse laufenden Blutgefäße sind zum Teil mit Fuszin beladen, zum Teil nicht. Letztere sind statt dessen oft mit homogenen, hellen, eosinophilen Massen erfüllt. Vereinzelt finden sich in der Drüse blutkörperchenhaltige Zellen.

Milz: Hämosiderose und Hämochromatose. Es finden sich reichlich siderofere Zellen, besonders längs der Trabekel und längs der Gefäße. Globulifere Zellen fehlen, eosinophile Leukocyten sind spärlich vorhanden; in Zellen der Trabekel selbst sind stellenweise reichliche braune Körner, das Protoplasma oft ausfüllend, vorhanden.

Pankreas: Keine Zeichen vorhandener oder abgelaufener interstitieller Pancreatitis; kein Pigment innerhalb von Drüsenzellen, jedoch Hämochromatose der Gefäßwandzellen und des Interstitiums. Die Gefäße und die Ausführungsgänge sind nicht verändert. Die Zellinseln sind zum Teil auffallend groß, jedoch ohne Abweichung des Aufbaus, und ihre Zellen sind nicht pigmentiert.

Niere: Kleine Narbenherde an verödeten Glomerulis. Hämochromatose der Stützzellen. Schleichende parenchymatöse Nephritis.

Hoden: Pigmentierung der Zwischenzellen.

Speicheldrüsen (Sublingualis): Starke Pigmentierung der kelchförmigen Außenzellen der Drüsenacini und von Spindelzellen des Stützgewebes.

Haut: 1. vom Unterschenkel: Infiltration aller Gewebsspalten der Cutis mit Blut, basale Zellen der Epidermis mit braun pigmentiertem Protoplasma; in der Cutis braune spindel- und sternförmige Zellen.

2. der Achselhöhle: Keine Reste von Blutungen, aber auffallend zahlreiche und dunkel pigmentierte Spindel- und Sternzellen des Unterhautzellgewebes, kein Pigment in der Epidermis. Um Kapillaren herum sind Infiltrate.

Lunge: Ödematöse Ausfüllung vieler Alveolen.

Nebenniere: Sehr starke Pigmentierung der Zona reticularis.

Duodenum: Starke Entzündung der Schleimhaut, starke Hämochromatose der Muscularis mucosae, nicht der übrigen glatten Muskelfasern, zahlreiche Rusellsche Körperchen.

Bakteriologische Untersuchung: Vom Lebergewebe wächst auf Blutagar, als Strich auf gewöhnlichem Agar und in Bouillon in Reinkultur ein gekapselter, grampositiver, bald mehr zugespitzter, bald mehr semmförmiger Diplokokkus. In Blutagar erzeugt er Gas und verflüssigt; auf Agarstrich bildet sich dicker weißlicher Rasen (keine Verflüssigung); die Agarplatte zeigt mandelförmige, weißliche, körnige Kolonien. In Bouillon tritt Trübung und Niederschlag am Boden auf, der beim Aufwirbeln etwas schleimig ist und sich gleichmäßig verteilen läßt. In Gelatinestich innerhalb 12 Stunden deutliches Wachstum ohne Verflüssigung.

Eine mit einer Öse aus Agarstrich geimpfte Maus zeigt am nächsten Tage Wohlbefinden.

Zusammenfassung: Es handelt sich also um einen Fall von hämorrhagischer Diathese bei einem Alkoholiker mit Kompensationsstörungen von seiten des hypertrophischen Herzens, Tod durch Herzinsuffizienz nach Darmblutung. Die Obduktion ergibt neben der bei Alkoholikern so häufigen Hämosiderose Zeichen allgemeiner Hämochromatose, in der Leber im besondern neben Einschaffung von wahrscheinlich in der Milz gebildetem Pigment den Befund von lokalem Blutuntergang, Schädigung der Kapillargefäße, parenchymatisches Ödem, Diapedese roter Blutkörperchen, Verschleppung dieser mit dem Lymphstrom und Aufnahme einzelner in das Protoplasma von Sternzellen und Leberepithelien, Ikterus und beginnende Zirrhose der gestauten Leber.

Beginnende Hämochromatose der Leber.

Da mich die Erfahrung gelehrt hatte, daß nicht nur allgemeine hämorrhagische Diathese, sondern auch chronisch-hämorrhagische Entzündungen von serösen Häuten geeignetes Material zum Studium der interstitiellen, mit Hämochromatose verbundenen Organveränderungen darboten, so untersuchte ich ohne Wahl jede Leber bei Sektionen, welche eine hämorrhagische Entzündung irgendwelcher Art aufgedeckt hatten, um auf diese Weise den ersten Anfängen der hämochromatotischen Zirrhose nachzuspüren. Ich wähle aus dem einschlägigen Material folgenden Fall, von dem ich glaube, daß er diese Anfänge, sogar noch vor der bindegewebigen Wucherung, zeigt:

SN 675/06 München. 54jährige Frau. Sektion 4 h p. m.

Wesentlicher Befund: Hämorrhagische diphtheroide Cystitis, ascendierende eitrige Pyelonephritis. Sepsis. Weiche Milzschwellung, trübe Schwellung der Leber. Frische Endocarditis papillaris; hämorrhagisch eitrigfibrinöse beiderseitige Pleuritis. Diffuse Bronchitis mit Atelektasen und Hypostase beider Unterlappen. Alte Magennarbe. Leichte Hautödeme

Aus dem ausführlichen Protokoll: Leber wiegt 1350 g, ihre glatte Kapsel zeigt einige verdickte Stellen. Das Parenchym schneidet sich weich, ist blaßbraungelb, leicht trüb; die acinöse Zeichnung ist nur angedeutet.

Mikroskopische Beschreibung: Der Aufbau der Leber ist vollkommen regulär, die Anordnung der Leberzellbalken zeigt, abgesehen von den

wenigen Stellen, in denen streifenförmig Hämosiderin (Eisenreaktion) abgelagert ist, nichts Besonderes. Dort aber ist die Ordnung gestört, indem die Kapillaren bald auffallend eng, bald unregelmäßig weit sind; dort finden sich auch auffallend große hellprotoplasmatische (junge) Endothelien. Während die Leberzellen sehr hell in Hämatoxylin-Eosinschnitten gefärbt sind, finden sich zwischen ihnen verkeilt oder ihnen seitlich aufliegend dunkelprotoplasmatische Zellen mit dunklen, großen Kernen. Ihr Protoplasma sticht dunkelrot von dem rosaroten der Leberepithelien ab. Auf dünnen (5 μ) und speziell mit Hervorhebung der Erythrocyten gefärbten Schnitten gelingt es unschwer, nicht nur unzweifelhafte rote Blutkörper innerhalb von Leberzellen, sondern auch den Weg zu finden, auf welchem sie dahin gelangen; es geschieht dies durch Diapedesis; verzerrte, zum Teil schon innerhalb des Leberzellprotoplasmas, zum Teil noch in der Kapillare steckenden, oft durch deren Wand gerade halbierte Erythrocyten sind aufzufinden, freie rote Blutkörper in perikapillären Lymphräumen ebenfalls. Daß sie dahin gelangen, beweist auch ihre Anwesenheit in den innerhalb und um die Zentralvenenwand gelegenen Spalträumen. Siderofere und globulifere Zellen fehlen vollkommen. Die Glissonsche Kapsel ist mäßig infiltriert. Die Form der Erythrocyten innerhalb der größeren Gefäße ist rund, innerhalb der Kapillaren eckig. Auch innerhalb der Glissonschen Kapsel sind spärliche Diapedesisblutungen. Was die Lage der Kapillarwände betrifft, so fehlt allgemeines Ödem, stellenweise ist aber solches vorhanden, perivaskulär findet sich dann in dem sichtbar gewordenen Raum krümeliges Material. Auch Untergang von Endothel und Kapillarwand ist zuweilen festzustellen; es verliert der Leberzellbalken seinen Halt und seine Ordnung. Einzelne Leberzellen zeigen Mitosen. Mit Weigerts-van Gieson-Mischung ist nirgends an unrechter Stelle Bindegewebe zu finden. Die Methylenblaufärbung zeigt keine Mikroorganismen, aber einzelne Mastzellen.

Zusammenfassung: Herdweises toxisches Leberödem, Untergang von Endothelien und an anderen Stellen Vermehrung dieser; letztere Stellen zeigen regelmäßig Pigmentierung. Die Hämosiderinablagerung kommt außer durch Übermittlung gelösten Blutfarbstoffes durch die Sternzellen, welche großes, purpurrot gefärbtes Protoplasma (Ausdruck der Hämoglobinämie?) zeigen, durch Diapedesisblutungen und Aufnahme der (geschädigten) Erythrocyten in die Leberzellen zustande. Zeitlich geordnet mögen letztere Vorgänge mitsamt dem herdförmigen Ödem, Untergang von Kapillaren und ihren Wandzellen mit mäßiger Dissoziation die Einleitung des Prozesses darstellen, der in Form von Pigmentierung des Parenchyms und mit reichlicher Regeneration von Endothelien abklingt. Betont sei die zeitliche

Verschiedenheit der verschiedenen, durch den Tod als Momentbilder festgehaltenen Prozesse: so kann an der einen Stelle die Folgeerscheinung des sich eben ein paar Läppchen weiter abspielenden Prozesses beobachtet werden. Es drückt sich darin die anfallsweise Entwicklung des zirrhotischen Prozesses aus und eine anfangs wohl auch bestehende herdförmige Ausbreitung; was die letztere betrifft, so möchte ich kurz auf eine experimentelle Beobachtung aufmerksam machen: injiziert man Flüssigkeit in die Milzvene, so kann man immer wieder sehen, wie diese sich in der Leber nicht gleichmäßig verteilt, sondern bald einzelne Teile ganz verschont, andere ungleich stark anfüllt.

Auch bei voll ausgebildeter Zirrhose deutet das histologische Bild, insbesondere bei den pigmentierten Zirrhosen, wie ich schon ausgeführt habe, auf ein attackenweises Fortschreiten des Prozesses. Es ist dies ein Punkt, den, wie ich glaube, uns die Kliniker erst bestätigen müssen. Ich befinde mich übrigens mit dieser Meinung in Übereinstimmung mit der Ansicht zweier vortrefflicher Kenner der Zirrhose, nämlich von Kretz, der die Zirrhose als einen immer wieder „rekru-deszierenden“ Prozeß anspricht, und von Joannovics, welcher sich so ausdrückt: die wiederholten Attacken seien aus dem histologischen Bilde herauszulesen. Daß sogar der Charakter einer Zirrhose mit einer neuen Attacke sich plötzlich ändern kann, daß aus einer bisher unpigmentierten Zirrhose eine pigmentierte entstehen kann, und daß ein solcher Anfall, der zur Eisenleber führt, tödlich verlaufen kann, möchte ich an einem höchst lehrreichen Fall von akuter Zirrhose dartun.

Akute Zirrhose.

Die klinischen Notizen verdanke ich der Güte von Herrn Geheimrat Helferich: die 34jährige Dame ist bis 3½ Monate vor dem Tode stets gesund gewesen; damals traten vorübergehend heftige kolikartige Schmerzen in der Magengegend bei einer in gebückter Stellung verrichteten Arbeit auf. Sie nährte aber ihr jüngstes Kind noch über 2 Monate, d. h. bis einen Monat vor dem Tode, weiter, ohne andere Beschwerden als Schmerzen in der Magengegend, Übelkeit und Aufstoßen; die hellgelbe Farbe des Stuhls fiel damals auf; aber die Spannung und Vergrößerung des Leibes erweckte zuerst den Verdacht wiederingetretener Gravidität. Erst zwei

Wochen vor dem Tode wurde überhaupt ein Arzt zugezogen, seine Diagnose lautete Magen- und Duodenalkatarrh; dann wurde die Dame bettlägerig, jetzt stellte der Arzt leichten Ikterus und starken Aszites fest. Fieber bestand nicht. Im Urin war kein Eiweiß, aber Gallenfarbstoff. In den nächsten Tagen nahmen Aszites und Ikterus sehr rasch zu, eine Punktion entleerte fast 15 Liter stark gallig gefärbter Flüssigkeit; wenige Stunden nach der Aufnahme auf der Klinik starb sie. Die klinische Diagnose lautete: Cholämie.

SN 348/03 Kiel. 9 h. p. m.

Wesentlicher Befund: Leberzirrhose (Gewicht der Leber 1450 g). Stauungsmilz (425 g). Starkes Ödem der Wand des gesamten Verdauungstraktus. Meckelsches Divertikel. Zahlreiche Ekchymosen der Magen-serosa. Induration des Pankreas. Schiefriige und bräunliche Pigmentierung der Darmschleimhaut. Schwellung der Nieren. Ekchymosen der Pleura. Schwellung von Bronchialdrüsen. Mäßiger Hydrothorax. Starker Aszites; starker allgemeiner Ikterus.

Mikroskopische Beschreibung:

Chronische interstitielle Hepatitis: das Lebergewebe ist in außerordentlich starkem Maße und höchst unregelmäßig durch Bindegewebsstränge parzelliert; während einzelne Gewebsteile bis zur Größe einer Linse vollkommen von Bindegewebe frei erscheinen, sind andere — und dies ist die Mehrzahl — in so ausgedehntem Maße von größeren bis feinsten Narben durchsetzt, daß ein großer Teil des Parenchyms nur mehr aus jeweils nur wenige Zellen fassenden, zusammenhängenden Zellgruppen besteht. Zentralvenen sind auch in größeren Zellgruppen nicht aufzufinden, in vielen Parenchymteilen erscheinen sie deren Rande genähert. In bezug auf die Beschaffenheit der Leberzellen sind im wesentlichen zwei Typen von Parenchym vorherrschend: einmal Parenchymteile, die aus mäßig großen Zellen bestehen; ihr Protoplasma ist dicht, sieht wie kompakt aus und färbt sich durch Hämatoxylin-Eosin dunkelrot mit einem Stich ins Violette. Diese Teile weisen meist noch, wenn auch an ungewöhnlicher Stelle, Zentralvenen auf. Solche fehlen dem anderen Typus von Parenchyminseln, der sich durch große, hellprotoplasmatische, polyedrische Zellen auszeichnet; diese zeigen wenig Neigung, sich zu längeren Leberzellbalken zu formieren. Die erwähnten linsengroßen Knoten bestehen regelmäßig aus solchen großzelligen Epithelkomplexen. Neben diesen beiden Parenchymtypen sind auch Gebiete zu finden, in denen große helle und dunkle Zellformen aneinanderstoßen und ineinander überzugehen scheinen; hier vermißt man gewöhnlich nicht radiäre Anordnung und Beziehung zum venösen Pol des Lebergefäßsystems (hypertrophisch gewordene erhaltene Leberläppchen?).

Zwischen diesen alten, neuen und gewachsenen alten Lebergewebs- teilen ziehen nun die mächtigen Narbenzüge der chronischen interstitiellen Entzündung; die Infiltration mit kleinen Rundzellen nimmt nur stellenweise größeren Umfang an und lehnt sich gewöhnlich an die Parenchym-

teile, während die mittleren Partien der Züge mehr aus fertigem Bindegewebe bestehen. Doch ist in diesem die starke Lockerheit des Faserwerkes zwischen den spindelförmigen Zellen auffallend. Eingebettet in das krankhaft gewucherte Bindegewebe sind sehr zahlreiche Schläuche niedriger Epithelien, anscheinend meist solid, selten mit sichtbaren Lichtungen, außerdem wohlgebildete größere Gallengänge mit sauberen Epithelreihen und alle möglichen Übergangsbilder von soliden Epithelwucherungen zu typischen kleinen Leberzellkomplexen oder umgekehrt. Das Lumen der Schläuche enthält oft intensiv rot gefärbte Massen (hämoglobinreiche Galle?). Die Lichtungen der größeren Gallenwege sind leer. Die Gefäße (Pfortader- und Leberarterienäste) sind nicht verändert, sie enthalten leuchtend rot gefärbte Erythrocyten, doch sind auch sie meist leer, so daß über das Zahlenverhältnis der roten zu den weißen nichts ausgesagt werden kann. Kapillaren sind außerordentlich reichlich im neugebildeten Bindegewebe vorhanden, sie sind strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, aber auch außerhalb ihrer Wände sind frei im Gewebe zahlreiche rote Blutkörperchen zu finden; an einzelnen, nicht näher charakterisierbaren Stellen ist es zu ausgedehnteren Blutungen gekommen. Die Leberkapsel ist nicht verdickt, dicht unter ihren straffen kernarmen Zügen sind vielleicht etwas reichlichere Lymphocyten angehäuft.

Was die Form der Erythrocyten anlangt, so ist sie allenthalben in den Schnitten ganz auffallend wechselnd. Sie sind fast alle vieleckig, gegeneinander mit Flächen anliegend, ja auch offenbar verklebend, denn in größeren Gefäßen findet man zwischen Haufen freiliegender, sozusagen voneinander unabhängiger Blutkörper Häufchen solcher, welche mit verschwimmenden Konturen zusammengesintert liegen und denselben Anblick bieten wie rote Blutkörperchen, welche durch Kochsalzlösungen agglomeriert sind. Frei im Bindegewebe findet man viele tropfenförmig ausgezogene Erythrocyten und solche, welche aufgehellte Stellen in ihrem Inneren zeigen. Sucht man die Blutkörperchen weiter in der Richtung ihres Weges durch das Leberparenchym zu verfolgen, so bemerkt man bald, daß man Erythrocyten überhaupt nur in den der Glissonschen Kapsel benachbarten Kapillaren des Parenchyms entdecken kann. Damit kommen wir zu den wesentlichsten Veränderungen im histologischen Bilde dieser Leber.

Bei schwacher Vergrößerung erscheinen die Kapillarräume zwischen den Leberzellen weit, die Balkenanordnung der Epithelien gelockert; die Weite der Räume zwischen den Leberzellbalken ist, wie die starke Vergrößerung ergibt, meist auf eine Vergrößerung der perikapillären Spalträume zurückzuführen; die Abhebung der Kapillarwand von den Leberzellen kann so beträchtlich sein, daß das Kapillarlumen überhaupt verschwindet. Dieser durch das ganze Parenchym verbreitete Prozeß (Ödem) wechselt an Intensität an den verschiedenen Stellen erheblich und die zu schildernden folgenden Bilder erscheinen von seiner Stärke und von seinen Wirkungen abhängig zu sein. In den stärkst affizierten Teilen erscheinen die Leber-

zellen eine von der anderen und von jeglichem Halte überhaupt befreit, so daß sie wie die locker gewordenen Steine eines Mosaiks fast ohne Ordnung durcheinanderliegen. Forscht man nach den Kapillarwänden, so vermißt man sie auf weite Strecken vollkommen, dann fehlen auch gewöhnlich alle Endothelien, das Protoplasma der stark geschwollenen Leberzellen liegt mit unscharfen Umrissen anscheinend leeren Spalten an. Nur Krümel und weiße Blutelemente findet man dort treibend. Weiterhin gibt es Stellen, in denen zwar auch die Endothelkerne fehlen, innerhalb deren aber die übrige Kapillarwand zuweilen noch erhalten ist. Wenigstens sind die Räume zwischen den gelockerten Leberzellreihen begrenzt von einer stark mit Eosin färbbaren, homogenen, nicht ganz schmalen Lamelle; ihr können die Außenteile des Protoplasmas der Leberzellen fest anliegen, doch sind sie gewöhnlich vollkommen durchsetzt von hellen Vakuolen; das Leberzellprotoplasma besteht dann aus diesem hellen, grobwebigen Hof und einem um den Kern versammelten körnigen dunkleren Teile. Die Kerne selbst sind ebenfalls groß und in ihrer Zeichnung sehr kontrastreich, in dem außer dem großen und sehr dunklen Kernkörperchen und der verhältnismäßig dicken und dunklen, aber scharfen Kernmembran wenig färbbare Substanz im Kern ist. Doppelkernige Zellen sind nicht häufig. Andere Parenchymteile weisen in den Kapillaren noch Endothelien auf, sie sind hier oft gequollen, oft liegen sie frei im Lumen abgelöst; oft ist der Kapillarspalt auch dadurch verschwunden, daß die Leberzellen einander anliegen, höchstens noch durch eine seltene, erhaltene Endothelie voneinander getrennt. Niemals sind, wie gesagt, frei in diesen Räumen rote Blutkörperchen zu finden, nur in den Grenzgebieten des Parenchyms gegen die Glissonsche Kapsel sind solche als rote leuchtende Kugeln leicht auffindbar; manchmal liegen sie deutlich zwischen Endothel und Leberzelle, also perivaskulär. Ohne Zweifel gibt es nun auch Partien, in denen außer der Schwellung der Leberzellen nur eine starke Vermehrung der Endothelien vorhanden ist; während normalerweise nur da und dort ein ganz platter, manchmal auch buckelförmig vorspringender Endothelkern aufzufinden ist, reiht sich an solchen Stellen, die man am leichtesten in den äußersten Randpartien der erhaltenen Parenchymgruppen nachweist, ein wohlbelebter Kern an den andern.

Was nun die übrigen Befunde an den Leberzellen betrifft, so fallen bei stärkerer Vergrößerung allenthalben stark mit Eosin färbbare Körper, Stränge und Körnchen in und zwischen den Leberzellen auf. Verhältnismäßig selten sind Leberzellen, welche unzweifelhaft wohlerhaltene rote Blutkörperchen enthalten, gewöhnlich eines oder zwei. Solche Zellen mit frischer Phagocytose sind fast nur in den Randpartien der Leberzellinseln zu finden. Ebenfalls dort sind überaus stark gequollene Leberzellen mit großen dunkelroten Wolken im Protoplasma, Wolken, welche sich um dichtere Körner scharen. Sehr häufig sind es Zellen und kleine Zellgruppen, welche vom übrigen Parenchym isoliert erscheinen. In Zellen, in denen die Wolkenbildung im Protoplasma zu beginnen scheint, haben

die Körner noch die Größe von roten Blutkörperchen, wenn sie auch nicht mehr die leuchtend hellrote Farbe besitzen, sondern mehr rotviolett erscheinen. Solche Zellen haben oft deutlich veränderte, nämlich verklumpfte, chromatinüberreiche Kerne und zeigen auch sonst Zeichen des Verfalls. Von den Wolkenbildungen zunächst zu trennen sind die übrigen Formen der Einschlüsse; sie finden sich im ganzen Lebergewebe zerstreut; die beiden wesentlichsten Prozesse sind wohl folgende: in intraprotoplasmatischen Körpern, welche man nach Größe, Form und Farbe für aufgenommene Erythrocyten halten muß, treten Vakuolen auf; bald erscheint eine helle, lochartige Stelle mitten im Blutkörperchen und die Abblassung nimmt zu, bis das Protoplasma statt eines Erythrocyten nur mehr ein helles Bläschen enthält; oder der Schwund der eosinophilen Substanz tritt seitlich an dem Körper auf, so daß Halbmonde entstehen und andere Möglichkeiten mehr. Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch Auslaugung des Hämoglobins nach Aufnahme roter Blutkörper ins Protoplasma der Leberzellen auf diese Weise jene oben geschilderten grobwabigen Zellen entstehen. Ganz anderer Natur sind sicher diejenigen, zwar gleich färbaren, aber ganz anders gestalteten Einschlüsse, welche ganz regellos zerstreut im Protoplasma liegen; es sind ebenfalls stark eosinophile, strangartige, keulen- und wurstförmige Gebilde; sie sind oft durch einen leeren Spaltraum vom übrigen Protoplasma getrennt (Kunstprodukt!) und stellen wohl nichts anderes dar, als Ansammlungen stark hämoglobinhaltenen, gallefähigen Materiales, vielleicht Sekretvakuolen. Für die letztere Annahme spricht sehr der Befund, daß oft Bilder gefunden werden, in denen eine Verbindung dieser gefüllten Höhlen mit den Gallenkapillaren ersichtlich ist. Es darf aber auch aus anderen Gründen eine Entleerung jener in diese angenommen werden: es stellen nämlich durchweg in diesen Schnitten die Gallenkapillaren stark rot gefärbte, ungewöhnlich breite Kanäle vor; man sieht sie, wo überhaupt noch die Leberzellreihen zusammenhalten, wunderbar deutlich bald im Längsschnitt mit varikösen Erweiterungen, bald ebenfalls von sehr verschiedenem Durchmesser im Querschnitte zwischen den Flächen der Leberzellen, in diesen die bekannten halbkugeligen Ausschnitte erzeugend. Da, wo aber die Epithelien bis zur Isolation des einzelnen Individuums auseinandergefallen sind, ergeben sich die seltsamen Befunde, daß dieser Ring der Gallenkapillare nun zu zwei Halbringen aufgerissen ist, so daß die rötliche Innenmasse frei ausströmen kann. Es kommt auch vor, daß durch das Auseinanderweichen dreier Leberzellen die zu ihnen gehörige Gallenkapillare in drei Ringstücke zerbrochen wird.

Schließlich finden sich rote Massen, aber mehr kompakter Art, in Zellen der Kapillarwand, die man nach Lage und Form für Sternzellen ansprechen muß; ein Teil von ihnen ist so stark mit eosinophiler Masse ausgefüllt, daß sie schon bei schwacher Vergrößerung herausleuchten. Bei starker Vergrößerung erscheint ihr Zelleib weit aufgebläht und bis in die Ausläufer hinein strotzend gefüllt, eine feinere Struktur ist selten

zu sehen, zuweilen sind gröbere Körner angedeutet; auch Vakuolen kommen vor. Die Kerne sind oft verdoppelt und sehr dunkel. Zwei Beobachtungen wären außerdem noch erwähnenswert: erstens, daß sich bei dieser Imbibition des Protoplasmas ergab, daß sehr häufig die Ausläufer zwischen die Leberzellen hineinreichen; zweitens, daß bei dem zirrhötischen Prozesse die Sternzellen offenbar auffallend lange erhalten bleiben; denn in Partien Lebergewebes, wo die Zellen durch feines Bindegewebe auseinander gesprengt erschienen, fanden sich oft diese großen roten Zellen allein erhalten.

Es gibt Partien, in welchen auf die Weite mehreren Gesichtsfelder bei starker Vergrößerung jede Sternzelle dunkelrot erscheint; dies sind bemerkenswerterweise Partien, in denen die Kapillaren noch leidlich erhalten sind, die Leberzellen außer Schwellung keine Veränderung zeigen und nur die zwischen ihnen befindlichen Gallenkapillaren auffallend weit befunden werden. Gerade hier scheinen die Sternzellen ihre Ausläufer zwischen den Leberzellen bis zu den rot gefärbten Ringen der Gallenkapillaren hineinzustrecken. Einige wenige Male wurde Phagoeytose roter Blutkörperchen durch Sternzellen gesehen. Ebenso selten waren blutkörperchenhaltige freie Zellen in den Kapillarräumen; bei der starken Erkrankung der Kapillarwände erscheint es zweifelhaft, ob es losgelöste Endothelien oder Wanderzellen waren.

Pigment fand sich nur in geringer Menge in dieser Leber; im Bindegewebe, den Wandzellen von Gefäßen und Gallengängen überhaupt keines; in Leberzellen nur an bestimmten Stellen: sie waren dadurch auffindbar, daß man diejenigen Partien suchte, in denen jene dunkelrote Wolkenbildung im Protoplasma stark ausgeprägt war. Hier konnte man sehen, wie neben dunkelroten Körnern mehr und mehr braune und rostfarbene auftauchten, so daß manchmal die Leberzelle ziemlich davon erfüllt war. Auffallend war, daß weder mit Schwefelammonium noch mit Ferrozyankalium-Salzsäure je eine positive Eisenreaktion zu erzielen war.

In Schnitten, welche mit Weigerts Eisenhämatoxylin und van Giesons Mischung gefärbt waren, ergaben sich interessante Befunde in bezug auf die Art, wie der zirrhötische Prozeß fortschreitet. An den Grenzen derjenigen Gebiete, in denen mit der betreffenden Färbung eben die ersten Bindegewebsfibrillen nachweisbar sind, sieht man dieselben in folgender Weise auftreten: es schieben sich feinste, rot gefärbte Fäserchen und Bündel zwischen die Kapillarwandzellen und die Leberepithelien und mehr und mehr verdichtet sich hier ein kleines Polster, das zwischen beiden zu entstehen scheint und durch welches die Endothelie von der Leberzelle abgehoben wird. Oft erscheinen diese Bündelchen wie feinste Röhren, allein es ergibt sich ihre Zusammensetzung aus feinsten Fasern, wenn hinzutretendes Ödem sie lockert. Da also, wo sonst die Gitterfasern liegen, erscheint die Bindegewebsfibrille. Es erscheint merkwürdig, wie lange die Leberzelle die Umarmung des so entstandenen Bindegewebes aushält, ohne sichtbar Not zu leiden. Sie verkleinert sich aber doch

schließlich mehr und mehr; häufig wird sie durch die erstarkenden, mehr und mehr sich parallel stellenden Fibrillen vollkommen plattgedrückt. Es ist aber sicher, daß auch eine in dem einen Querschnitte anscheinend von Bindegewebsfibrillen vollkommen eingekapselte Leberzelle dies in der Tat noch gar nicht ist; denn es ergibt sich, daß in Wirklichkeit die Fibrillen nur in Streifen und Bändern entstehen und die Leberzelle zwischen den Maschen des Fibrillenkörbchens noch lange Zeit genügend Nährstoffe wird erhalten können.

Bei Weigerts Fibrinfärbung nehmen die wolkenartigen intraprotoplasmatischen Körper blaue Farbe an, es sind meist gruppenweise gelagerte Körner, Ringkörner und einzelne Körbchen. Die größeren Tropfen („Hämoglobin-Tropfen“ der Hämatoxylin-Eosinfärbung) kommen dabei nicht zur Darstellung, sondern bleiben ungefärbt, jedoch als runde und keulenförmige, blaßgelbbraunliche Gebilde sichtbar. Mikroorganismen wurden bei dieser Färbung nicht gefunden. Eine konstante Kernveränderung fand sich in den durch Wolkenbildung ausgezeichneten Zellen nicht. Bei Karbol-Thioninfärbung erschienen diese Zellen wiederum diffus wolkig, die Innenkörper nicht distinkt gefärbt, im Protoplasma fanden sich aber jetzt zuweilen dunkler gefärbte Stücke und Fasern. Die erwähnte grobwabige Struktur des äußeren Protoplasmas der Leberzellen kommt mit Thionin sehr schön zum Vorschein. Noch unbestimmter ist die Wolkenbildung in Methylenblaupräparaten. In diesen sind übrigens einzelne Kapillaren der Glissonschen Kapsel mit ziemlich kurzen punktierten Stäbchen (zwischen den roten Blutkörperchen) ausgefüllt zu sehen, zuweilen auch Kapillaren des Parenchyms.

Zusammenfassung: Eine rasch zum Tode führende Zirrhose mit geringer Eisenablagerung, aber mit allen Zeichen einer Überschwemmung der Leber mit kranken Erythrocyten und freiem Hämoglobin, wenn anders die auch in diesem Falle beobachtete eigentümliche Rotfärbung der Sternzellen durch Eosin auf eine Imbibition mit Hämoglobin gedeutet werden darf. Die Schädigung der Erythrocyten verriet sich in einer eigentümlichen Verklebung und Formveränderung, die Schädigung der Kapillaren wiederum durch hochgradiges toxisches Ödem, Untergang von Endothelien und Kapillarwänden, (wohl hierdurch bedingte) weitverbreitete Dissoziation des Parenchyms, ferner durch die zahlreichen Diapedesisblutungen. Während die innerhalb der Glissonschen Kapsel beobachteten allenfalls noch als Stauungsblutungen gedeutet werden könnten, ist dies natürlich für den Austritt von Erythrocyten aus den Kapillaren des Parenchyms nie angängig. Denn auch bei noch

so bedeutender Stauung sehen wir dies sonst hier nie eintreten. Zudem ist der Nachweis der hochgradigen Kapillarschädigung ja geliefert. Die massenhafte Aufnahme von gallefähigem Material durch die Leberzellen hat zu einem intensiven Ikterus geführt, zu einer enormen hämolytischen Polycholie und zu Pleiochromie der Galle. Auf die eigentümlichen Degenerationen der Leberzellen, insbesondere die beschriebenen Wolkenbildungen, die mir auch in anderen Fällen auffielen, einzugehen, ist hier nicht der Ort. Der allgemeine histologische Charakter der Zirrhose war der einer hypertrophischen, perizellulären Zirrhose. Der Fall erscheint dadurch noch besonders bemerkenswert, daß am Darm die Hämochromatose schon voll ausgebildet war, während sie an der Leber eben erst im Begriffe war, sich zu entwickeln. Leider stand mir von dem Fall nur gehärtetes Material und nur Leberstücke zur Verfügung.

Ich wende mich nun zu den Zirrhosen, welche ätiologisch jedenfalls eine Gruppe bilden, ob auch histologisch, wird man erst auf Grund eines genügend umfangreichen Materiales sagen können; es sind die

Zirrhosen bei Tuberkulose.

Während man früher annahm, daß bei einer bestehenden Zirrhose und gleichzeitiger Tuberkulose z. B. der Lungen in den schlecht durchbluteten, gestauten Geweben des Abdomens eine Ansiedlung von Tuberkelbazillen leicht haften bliebe, haben sich neuerdings die Stimmen gemehrt, welche den Befund einer Zirrhose bei Tuberkulose nicht als etwas Zufälliges und die Bauchfelltuberkulose nicht als von der Zirrhose Abhängiges erklären, sondern umgekehrt in letzterer eine Folge tuberkulöser Infektion des Bauchfells sehen.¹⁾

¹⁾ Übrigens zählt schon Brieger (dieses Archiv Bd. 75. 1879) die Tuberkulose unter den Ursachen der Zirrhose auf, dasselbe tut neuerdings Jagic (Wiener klinische Wochenschrift 1906 No. 35: nach ihm ist die Tuberkulose nach dem Alkohol die häufigste Ursache). Auch Klopstock in einer eben erschienenen, auch sonst sehr beachtenswerten Abhandlung (dieses Archiv Bd. 187. 1907 S. 111) vindiziert der Tuberkulose eine ätiologische Bedeutung für die Zirrhose. Dasselbst auch Übersicht über die einschlägige Literatur.

Nachdem sich auch mir diese Meinung aufgedrängt hatte auf Grund der unten mitzuteilenden Fälle, aus denen hervorgehen wird, daß nicht einmal eine zum Pfortadergebiet gehörige Tuberkulose notwendig ist, fand ich bei Ioannovics erwähnt, daß schon früher französische Autoren nach intraperitonäaler Injektion tuberkelbazillenhaltigen Materials in die Bauchhöhle beim Meerschweinchen eine Leberzirrhose gesehen haben; Ioannovics selbst bestätigt diese Erfahrung: er sah Wucherung und Vermehrung des interstitiellen Gewebes mit Wucherung der Gallengänge ohne primäre Degeneration der Leberzellen. Diese Experimente sind auch deshalb wichtig, weil sie beweisen, daß das tuberkulöse Gift selbst die Ursache ist und nicht, wie es oft bei den menschlichen Fällen angenommen werden könnte, eine Mischinfektion. Ich erinnere daran, daß sowohl Tuberkelbazillen wie Pneumokokken (welch letztere ich für die Entstehung einer hämorrhagischen Hepatitis in einem anderen Falle verantwortlich machen konnte, vgl. 10a) zu denjenigen Erregern gehören, welche bakterielle Hämolsine produzieren, und erinnere auch daran, wie wenig bei hämorrhagischen Diathesen einer- und bei der Leberzirrhose andererseits bis jetzt bakteriologische Blutuntersuchungen gemacht wurden. Auch die Bakteriologie der Leber selbst liegt noch im argen. Freilich eignen sich lange nicht alle Fälle von Zirrhose zu einschlägigen Nachforschungen, da die Zirrhotiker oft an interkurrenten Krankheiten oder z. B. durch Vereiterung des Aszites zugrunde gehen.

Um auf die Rolle der Tuberkulose in der Ätiologie der Leberzirrhose zurückzukommen, so sei es mir gestattet, zunächst über zwei Fälle zu berichten, welche ein sehr eigenartiges und unter sich gleichartiges, histologisches Bild darboten.

I. 52jähriger Schlosser. Klinische Diagnose: Tuberkulose der Lungen. Obduktion 15^h p. m. S.-Nr. 404/04 Kiel. Wesentlicher Befund: Verkäsende Tuberkulose im linken Oberlappen mit zahlreichen kleinen Kavernen. Apfelgroße glattwandige Kaverne der linken Lungenspitze. Verkäsende Tuberkulose und Miliartuberkulose im linken Unterlappen. Narbige Einziehung und schiefrige Schwielen im rechten Oberlappen, Verwachsung der rechten Lungenspitze. Trübung und fettige Degeneration des Herzens.

Fettige Fleckung und geringe chronische Endarteriitis der Aorta mit Kalkplatte. Kehlkopftuberkulose. Starke atrophische Leberzirrhose mit zwei Zysten. Frische weiche Milzschwellung. Hämorrhagische Nephritis. Schieferrige Färbung der Magenschleimhaut. Darmtuberkulose. Blutungen der Haut, Fettsubstitution des Pankreas.

Mikroskopische Beschreibung:

Chronische interstitielle Hepatitis mit folgenden Merkmalen: Außerordentliche Irregularität des Aufbaues des vorhandenen Leberparenchyms; in den untersuchten Stücken kaum eine Andeutung von der normalen Anordnung des Lebergewebes und seiner Beziehung zu den beiden Gefäßbezirken. Grobe, sehr stark infiltrierte Stränge durchziehen ein Leberzellenparenchym, das kaum an einer Stelle noch eine deutliche Zentralvene oder eine radiäre Balkenordnung aufweist. Die Infiltration der Stränge mit Lymphocyten ist eine außerordentlich dichte, die Wucherungen von Gallengängen sind nicht bedeutend und der Reichtum an weiten, dünnwandigen Kapillaren ist ein sehr großer. Die Grenze zwischen den Strängen und Leberzellgruppen ist meist eine scharfe. Die Leberzellen sind fast allenthalben, auch in der Peripherie der Parenchyminseln, gut erhalten. Gerade hier wiesen sie einen großen Gehalt an rostbraunen Pigmentkörnern auf. Im allgemeinen ist die Pigmentierung außerordentlich unregelmäßig. Zwar finden sich Inseln, in denen die Pigmentierung der Außenzonen stärker ist als die der Innenteile, aber oft finden sich in derselben Leberzellinsel neben stark gebräunten Bezirken solche mit großer Pigmentarmut (neugebildete?). Auch die am stärksten mit Pigment beladenen Leberzellreihen zeigen noch deutlich die axiale Anhäufung des Farbstoffs. Auffallend ist an solchen Reihen, daß sich sehr viele und verhältnismäßig kleine Leberzellkerne vorfinden und daß diese gegen die Blutkapillare zu gedrängt erscheinen. Zellgrenzen sind nicht zu sehen; infolgedessen ist die Beurteilung, ob die genannte Vermehrung der Kerne auf einer Doppelkernigkeit der Leberzellen beruht, nicht zu entscheiden. Jedoch sind an weniger gefärbten Stellen unzweifelhaft große Mengen doppelkerniger Zellen zu sehen; auch hyperchromatische und Riesenkerne sind nicht selten. Fettvakuolen im Protoplasma peripherisch gelegener Leberzellen sind spärlich vorhanden. Eine Anzahl nicht bestimmt gelagerter Leberzellen weist im Protoplasma die Bildung dunkler roter Wolken auf.

Die Beschaffenheit der Kapillaren wechselt oft von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld. Bald sind sie weit, bald so eng, daß die gegenüberliegenden Leberzellen sich zu berühren scheinen. Freie, rote Blutkörperchen sind an den wenigsten Stellen im Lumen auffindbar. Dagegen finden sie sich in großer Anzahl in einkernigen Zellen innerhalb der Kapillaren eingeschlossen. Meist befinden sie sich in den Phagocyten in größerer Anzahl. Wo die Kapillaren weit sind, runden sich die blutkörperchenhaltigen Zellen ab; je enger die Lichtung, desto mehr werden sie zu länglicheren

Formen gequetscht; auf Querschnitten erscheinen solche natürlich auch rund und füllen die Lichtung vollkommen aus. Wenn sie der Gefäßwand dicht anliegen, so ist es oft schwer zu unterscheiden, ob man eine phagocytär tätig gewesene Endothelzelle oder einen eingewanderten erythrocytenbeladenen Makrophagen vor sich hat. Ohne Zweifel sind zahlreiche Endothelzellen mit roten Blutkörperchen besetzt und stehen dann buckelförmig in die Kapillarlichtung vor. Gewöhnlich sind sie aber an ihrer platten Form von den Leukocyten trotzdem zu unterscheiden, und außerdem enthalten sie stets nur eine geringe Anzahl von Erythrocyten, die überdies sich in ihnen viel rascher als in den Wanderzellen zu verkleinern scheinen. Die Leukocyten scheinen in diesem Fall sich der roten Blutkörper hauptsächlich durch Auflösung wieder zu entledigen. Sie erscheinen im Protoplasma dann nicht immer rund, sondern wie flüssige Körper längs verzerrt, wie Schlieren. Auch Lymphocyten finden sich zuweilen einzeln oder zu mehreren in den Makrophagen eingeschlossen. Sicher geht die Verarbeitung der gefressenen roten Blutkörperchen auch durch Auflösung des Hämoglobins ohne gleichzeitige Verdauung des übrigen Blutkörperchens vor sich; dann findet man neben wohl erhaltenen Erythrocyten runde, gleich große Vakuolen vor (Schatten?).

Über die Beschaffenheit der Kapillarwände innerhalb des Parenchyms war nicht für alle Stellen genügender Aufschluß zu gewinnen. Dies betrifft vor allem diejenigen Teile, in denen die Leberzellen sich bis zum Verschwinden der zwischenliegenden Lumina zusammendrängten. Im allgemeinen verhielten sich die Kapillarwände nach Regionen verschieden. Zum Teil ergab ihre genauere Verfolgung durchaus normale Verhältnisse: schmale Endothelien lagen den wohlbegrenzten Leberzellen dicht an; zum Teil aber, und dies war hauptsächlich in den Randzonen der Parenchyminseln der Fall, waren die Kapillarwandzellen groß, reich an Protoplasma und entschieden in ihrer Zahl beträchtlich vermehrt: eine bauchige Zelle mit buckelförmig weit ins Lumen ragendem Zelleibe reihte sich an die nächste. Es waren dies hauptsächlich Gegenden des Leberparenchyms, wo die Leberzellen gelockert erschienen und die Kapillaren weit klafften. Wieder andere Teile zeigten bei völliger Befreiung der Leberzellen aus dem gegenseitigen Verbande einen anscheinend völligen Mangel an Kapillarwandteilen. Hier nun war zuweilen die Beobachtung zu machen, daß zwischen zwei gelockerten Leberepithelien in einer Richtung, die nicht der ursprünglichen Richtung der (untergegangenen?) Kapillare entsprach, eine saftige, große, junge Endothelzelle sich dazwischenschob. Es hatte so den Anschein, als ob die durch die Dissoziation entstandenen Lücken kapillarisiert wurden. Alle diese Partien wiesen einen sehr großen Reichtum an blutkörperchenbeladenen Leukocyten auf, der natürlich die Klarheit der Bilder auch auf dünnen Schnitten stark beeinträchtigte. War schon, wie gesagt, oft die Unterscheidung zwischen beweglichen und seßhaften Phagocyten, d. h. zwischen Leukocyt und Endothelie, schwer, so war ebenso die Verwechslung zwischen letzterer und peripherisch einwachsenden

Fibroblasten naheliegend. Auffällig war, wie außerordentlich reich an Endothelien diejenigen Kapillaren waren, welche zu den stärksten pigmentierten Parenchymteilen gehören. Auch war ersichtlich, daß nur an solchen Partien der zirrhotische Prozeß lebhaft ist. Nur selten sind übrigens Vorgänge aufzudecken, welche seinen Verlauf erklären können. Hierher gehören wohl aber sicherlich die Bilder, in denen längs endothelreicher Kapillaren, an deren Außenseite, zwischen Kapillare und Leberzelle sich drängend, junge Bindegewebszellen sich vorschieben. Daß auch die abnorme Kapillarisation vorher dissoziierter Teile etwas mit der Verbreitung des zirrhotischen Prozesses zu tun hat, ist wahrscheinlich.

Fragt man nun, auf welche Weise die Leberzellen das durch die Phagozyten zugeführte Material übernehmen, so ergibt eine genaue Untersuchung nur folgendes: Nicht selten erblickt man zwischen den beladenen Leukocyten und der nächstgelegenen Leberzelle flachgequetschte (hämoglobinhaltige, d. h. wie Erythrocyten gefärbte) Tropfen. Es ist leicht zu sehen, daß sie außerhalb des Protoplasmas des Phagozyten liegen und daß dieser an jener Seite innen zuweilen undeutliche Lücken zeigt, die von einer Entleerung herrühren können; es ist aber sehr schwer zu sehen, ob an jener Stelle eine Kapillarwand vorhanden ist oder nicht. Wiederum gelingt es gewöhnlich nach kurzem Suchen erythrocytenähnliche, aber kleinere, bei Eosinfärbung noch ziegelrote Tropfen im Protoplasma der Leberzellen aufzufinden, sowie alle die üblichen, von den Leukocyten her bekamten Übergänge zwischen diesen und unzweifelhaften, rostfarbenen Pigmentkörnern. Es bleibt nur das eine unaufgeklärt, auf welchem Wege die hämoglobinhaltigen Massen durch die Kapillarwand gelangen. Sollte der anliegende Leukocyt imstande sein, die Kapillarwand anzudauen und der Transport durch so geschaffene Lücken stattfinden, oder benützt die austretende Masse die Stomata des syncytialen Kapillarwandbelags? Jedenfalls scheint zweierlei sicher: einmal, daß keineswegs die Kapillarwandendothelien die Vermittlerrolle zu übernehmen brauchen, wenn sie auch ohne Zweifel eine Anzahl Erythrocyten selbst aufnehmen und verarbeiten; das andere Mal, daß das Pigment zum weitesten Teile nicht in den intrakapillären Phagozyten, sondern in den Leberzellen fabriziert wird. Nur selten erblickt man einen sideropheren Leukocyt; und Leukocyten, welche gleichzeitig noch erhaltene Erythrocyten neben Pigmentkörnern enthalten, sind geradezu eine große Seltenheit.

Die Eisenreaktionen ergaben in diesem Fall nur spärliche und nur herdweise Ablagerung von reagierendem Pigment; große Partien sind ganz frei davon. Das reagierende Pigment ist nur im Parenchym, niemals innerhalb von Kapillaren zu sehen und fehlt auch innerhalb der Glissonschen Kapsel. Die Gram-Färbung ergibt nirgends das Vorhandensein von Mikroorganismen, auch nicht die Färbung mit Methylenblau. Färbung auf Tuberkelbazillen zeigte einmal einen Bazillus frei in einer Kapillare.

II. 55jähriger Arbeiter. Klinische Diagnose: Lungenschwindsucht. Aus der Krankengeschichte, die ich mit gültiger Erlaubnis von Herrn

Professor G. Hoppe-Seyler benütze, ist bemerkenswert, daß sowohl vier wie drei Jahre vor dem Tode die Leber bei der klinischen Untersuchung vergrößert und hart befunden wurde, daß damals alimentäre Glykosurie bestand, daß die Leber in den letzten Monaten vor dem Tode sich verkleinerte, Aszites sich während dieser letzten Beobachtungszeit erst entwickelte.

S.-Nr. 578/05 Kiel, Sektion 27^h p. m. Wesentlicher Befund: Chronische und frische Tuberkulose sämtlicher Lungenlappen Kavernen der rechten Spitze und der Spitze des rechten Oberlappens. Hämorrhagische rechtsseitige Pleuritis. Hühnereigroßes Aneurysma im Aortenbogen mit Fibrinauflagerungen. Mesaortitis und chronische Endaortitis der Aorta mit Kalkplatten. Schlasses Herz. Große Sehnenflecken des Epikards. Geringe warzige Endokarditis der Aortenklappen. Kleines Aneurysma des Pons und zylindrisches Aneurysma der rechten Karotis an der Teilungsstelle. Kehlkopftuberkulose. Glatter Zungengrund. Starke Rötung des Schlundes. Rötung und Nekrosen beider Tonsillen. Leberzirrhose mit Miliartuberkeln. Weiche Milzschwellung. Starke Trübung der granulierten Nieren mit breiten Narben und mit Zysten; Harnsäureinfarkte. Tuberkulose des Peritoneum, besonders des Douglas mit blutig-fibrinösen Auflagerungen. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Verkäste Mesenterialdrüsen. Schrumpfung und Erosionen des Magens. Induriertes Pankreas. Hypertrophie der Harnblasenwand durch gonorrhöische Narben der Harnröhre. Schwierige Verbreiterung des Hodenhilus mit strahligen Bindegewebssträngen.

Mikroskopische Beschreibung.

Chronische interstitielle Hepatitis mit mäßiger Narbenentwicklung; die Bindegewebszüge sind nicht sehr breit, aber sehr zahlreich, indem sie sich nicht nur an das Gebiet der Glissonschen Kapsel oder deren Umgebung halten, sondern in jeder Richtung das Lebergewebe durchlaufen. Diese Zersprengung des Parenchyms hat zur Bildung zahlreicher falscher Läppchen geführt, in den meisten derselben findet man noch zentrale Venen; gerade gegen diese hin finden sich von den breiteren Narben ausgehende feinere Bindegewebszüge; die „bivenösen“ Stränge erreichen oft, aber nicht immer, die meist verdickte Wand der zentralen Venen. Diese liegen nicht immer im Zentrum der Parenchymgruppen, sondern oft ganz peripherisch. Die kleinzellige Infiltration des alten und neuen Bindegewebes ist nicht bedeutend, nur unter der nicht verdickten Kapsel befinden sich einige keilförmig in die Tiefe gehende kernreichere Narben. Die Wucherung von Gallengängen ist unbedeutend; die alten Gallengänge haben saubere, einfache Epithelreihen. Die Pfortaderäste sind weit, die Arterien in ihrer Wand nicht verdickt; sie enthalten gut gefärbte (leuchtend rote) Erythrocyten. Im neugebildeten Bindegewebe sind reichliche, weite, dünnwandige Kapillaren. Außer einzelnen, anscheinend freiliegenden roten Blutkörperchen befindet sich im Bindegewebe eine mäßige Menge

scholligen Pigments; nur zum Teil liegt es frei, zum Teil ist es in einkernige Leukocyten und in abgesprengte, atrophische Leberzellen eingeschlossen. Die stärksten Anhäufungen sind an den Kreuzwegen der Narbenzüge, dort, wo oft drei oder vier solcher sich vereinigen. Sehr reichliches Pigment enthalten auch stellenweise die Leberzellen und zwar besonders am Umkreis der falschen Lappchen und längs der eindringenden Faserzüge. Meist ist an den stärksten gefärbten Stellen auch die stärkste Anhäufung weißer Blutzellen. Wo das Pigment nicht in größeren Schollen oder feinkörniger Form die ganze Leberzelle ausfüllt, da nimmt es jedesmal den der Achse des Leberzellbalkens zu gelegenen Teil des Protoplasmas ein, ordnet sich also um die interzellulären Gallengänge. Ein großer Teil der Leberzellen, in einzelnen Parenchymteilen sämtliche Zellen, enthalten große Fettvakuolen, so daß im allgemeinen das Bild der fettigen Zirrhose sich ergibt. Die Kapillaren sind bald weit, bald sehr eng; ihre Endothelien liegen den Leberzellen glatt an. Diese besitzen auf solche Weise scharfe Umrisse; sie haben Kerne von verschiedener Größe und verschiedenem Chromatinreichtum, sehr oft doppelte, etwas dunkle Kerne; zahlreiche Kerne zeigen Kernwandhyperchromatose und große Nukleolen; die Kerne der pigmentführenden Zellen unterscheiden sich in nichts von denen der pigmentfreien Zellen. Die Kapillaren sind von sehr verschiedener Weite, zwar niemals besonders weit, dafür aber stellenweise sehr eng bis zum Verschwinden des Lumens. Die Endothelien liegen, wie erwähnt, den Leberzellen fast stets glatt an, mit Ausnahme der peripherischen Partien der Parenchyminseln, wo sich zwischen Leberzelle und Endothelie oft homogene Massen einzuschieben scheinen. Dabei bildet sich oft auch auf der anderen Seite des Endothels streifige Substanz, so daß die Lichtung des Haargefäßes auf diese Weise allmählich verschwinden kann.

Während nun in den Gefäßen der Glissonschen Kapsel, sowohl den präformierten wie den anscheinend neugebildeten, fast nur gut gefärbte Erythrocyten zu sehen sind, sind solche innerhalb des Parenchyms in den interzellulären Kapillaren auf weite Strecken nur äußerst spärlich frei zu finden, statt ihrer finden sich feinkrümelige Massen mit hellen Bläschen von der Größe der Erythrocyten (Schatten?). Andere Partien des Lebergewebes wiederum fallen schon bei schwacher Vergrößerung durch die leuchtend rote Füllung ihrer Kapillaren auf. Bei starker Vergrößerung erkennt man an diesen Stellen, daß diese Färbung zwar von wohlcharakterisierten Erythrocyten herrührt, daß diese aber nicht frei, sondern innerhalb von Zellen im Lumen der Haargefäße eingeschlossen liegen. Sie liegen dort zu zweit, zu dritt, meist aber zu 10—20 innerhalb dieser durch sie aufgetriebenen und oft vollkommen ausgestopften Zellen, wobei aber die Grenzen der einzelnen Erythrocyten fast ohne Ausnahme wohl erhalten bleiben. Nur selten findet eine Zusammensinterung von Blutkörperchen zu größeren hämoglobinhaltigen Klumpen statt. Ebenso selten ist das Vorkommen von Pigment allein oder mit erhaltenen roten Blutkörperchen innerhalb dieser Zellen. Ihr Kern ist vollkommen an den

Rand des Protoplasmas gedrängt und dort halbmondförmig flach gedrückt, so daß man bei oberflächlicher Betrachtung glauben kann, es handle sich um phagocytär tätig gewesene Endothelzellen, die aufgetrieben sind. Dies ist aber so gut wie niemals der Fall, sondern die blutkörperchenhaltigen Zellen liegen frei in der Lichtung, allerdings meist der Kapillarwand, oft auch ihren Endothelzellen flach angepreßt, und füllen die Kapillaren aus. Da sie sehr groß sind, so bleiben sie mehr in den äußeren Kapillaren der Leberläppchen stecken und sind deshalb hauptsächlich hier aufzufinden, nur wenige und kleinere findet man in zentraleren Teilen. Sie sind oft so massenhaft vorhanden, daß sie eine hinter der anderen aufgereiht oder vielmehr richtig zusammengesiebt in den Kapillaren, diese verstopfend, gesehen werden. Liegen sie auf diese Weise besonders dicht, so ist es schwer, die Lage der Erythrocyten in den Freßzellen festzustellen, man erhält dann Bilder wie bei Stase oder wie bei hämorrhagischer Infarzierung der betreffenden Kapillaren. Die zwischen den verstopften Kapillaren gelegenen Zellen können zu dieser Zeit noch vollkommen pigmentfrei sein. Oft verschmälern sich diese Leberzellen, offenbar unter dem Druck bedeutend, auch bilden sie zahlreiche helle Vakuolen in ihrem Protoplasma; die Kerne bleiben oder werden sehr groß und oft chromatinreich. Es spielen sich natürlich dieselben Vorgänge auch zwischen Leberbalken ab, deren Zellen schon mehr oder weniger reichlich pigmentiert sind.

Außer den von lauter leuchtend roten Blutkörperchen erfüllten Leukoocyten (die phagocytierten roten Blutkörperchen nehmen Kugelform an) findet man solche, die den Kapillarwänden eng anliegend, neben roten Kugeln ungefärbte runde Einschlüsse (oder Vakuolen) enthalten. Es findet sich jedes Zahlenverhältnis zwischen roten und blassen Kugeln, auch rötliche, halb abgeblaßte sind nicht schwer zu finden. Es scheint, daß mehr und mehr die Zahl der blassen Kugeln (des Hämoglobins verlustiger Erythrocyten?) zunimmt, bis nur mehr wenig Hämoglobin überhaupt noch in der Freßzelle sichtbar ist; dieser Rest Hämoglobins lagert ganz regelmäßig in der konkaven Rundung des halbmondförmigen Kerns, also im zentralsten Teile der Freßzelle; schließlich ist in ihr gar keine eosingefärbte Substanz mehr zu finden, und der Phagocyt bietet nun das Aussehen einer großen, sehr hellen, schwer sichtbaren Zelle mit immer noch platt zur Seite gedrücktem Kern und einem von großen, aber feinvandigen Waben durchsetzten Protoplasma. Die solchen Stadien anliegenden Leberzellen sind fast ausnahmslos mehr oder weniger stark pigmentiert, nicht aber die zwischen beiden befindlichen und sie trennenden Endothelien der Kapillaren. Nur wenn die Leberzelle übermäßig mit Pigment beladen ist, scheint auch die Endothelie solches aufzuspeichern. Einige wenige Male waren im Protoplasma der Freßzellen kleine einkernige Lymphocyten eingeschlossen.

Sucht man das weitere Schicksal der Freßzellen festzustellen, so findet man in der Nähe der vollkommen mit blassen kugeligen Räumen

erfüllten Phagozyten solche, in denen die Räume kleiner sind, das Protoplasma an eigentlicher Masse zunimmt, der Kern sich aus seiner gedrückten Stellung erholt, vom Rande abwandert und wieder voll, blaß und zart wird; es ergeben sich alle Übergänge bis zu großen, einkernigen Leukozyten mit beträchtlichem, aber wohl umgrenztem Protoplasma. In anderen Fällen wiederum verliert das Protoplasma der blasigen Zellen seine scharfen Grenzen und scheint zu verfallen.

Rote Blutkörperchen wurden hier niemals in Leberzellen mit Sicherheit beobachtet. Es sei schließlich noch bemerkt, daß der Rand jener infarktähnlichen Stellen, in denen die Kapillaren von Phagozyten vollgestopft waren, Bilder wie bei beginnender Organisation zeigte: Einwanderung von Fibroblasten in reichlicher Menge entlang der Kapillarscheiden.

Was die Verteilung des Pigments im übrigen Gewebe betrifft, so fanden sich schwarzbraune Haufen auch im Interstitium, mehr helles, rostiges Pigment in den länglichen Wandzellen des Perineuriums der Nerven und denen der Gefäßwände. In größeren Kapillaren der Glisson'schen Kapsel wurden ebenfalls jene großen Freßzellen, zum Teil mit schon abgeblaßten Erythrocyten gesehen. Dieser Befund erklärt die obige Beobachtung, daß trotz Anliegens von Phagozyten mit verblaßten roten Blutkörpern an die Leberzellreihen in diesen nicht immer Pigmentablagerung zu sehen war.

Leider standen mir von diesem Falle nur wenige Leber- und Nierenschnitte zur Verfügung. In der Niere fand sich starke interstitielle Bindegewebsentwicklung mit zystischer Entartung von Glomerulis, Tuberkel mit Riesenzellen und zentraler Verkäsung.

Zusammenfassung: Es handelt sich also hier um zwei Fälle von Leberzirrhose bei Tuberkulose. Auch bei ihnen geht aus der Beschreibung hervor, daß die Schädigung der Kapillarscheiden bei der Entstehung des narbigen Prozesses eine führende Rolle spielt. Auch hier sind wieder die stärkst pigmentierten Stellen diejenigen, welche auch die Folgen der Gefäßläsionen am stärksten durch die Endothelvermehrung und die Sklerosierung der Kapillarwand zeigen, beides findet sich am stärksten in den Randzonen der Parenchyminseln bzw. der alten Läppchen, also auch hier gehen Eisenablagerung und zirrhotischer Prozeß Hand in Hand; nur entsteht die Hämosiderinpigmentierung auf eigentümliche Weise, nämlich dadurch, daß mit Erythrocyten erfüllte Makrophagen die Kapillaren des Leberparenchyms erfüllen und dies Material nicht etwa, wie sonst in Blutherden, selbst zu Blutpigment verarbeiten, sondern an die Leberzellen abgeben. In dem einen Falle war die

Übergabe von hämoglobinhaltigen Massen durch die Kapillarwand direkt zu beobachten, im anderen Fall wurde nur die Abblassung der gefressenen Erythrocyten im Leukocyten bemerkt, so daß angenommen werden muß, daß das Hämoglobin aus den phagocytierten Blutkörpern gelöst und in gelöster, mikroskopisch nicht sichtbarer Form an Sternzellen und Parenchym abgegeben wurde. Während in dem letzteren Falle die globuliferen Zellen so massenhaft vorhanden waren, daß sie auf Strecken hin sämtliche Kapillaren verstopften, waren sie im ersten Fall spärlicher und gleichmäßiger verteilt; daß die Abgabe geschädigter Erythrocyten (nur geschädigte werden natürlich von weißen Blutzellen aufgenommen) die Grundlage der Gefäßwandschädigung war, ergab sich insbesondere daraus, daß an den Stellen stärkster Verarbeitung von erythrocytärem Material die Kapillarwand ihre ursprüngliche Beschaffenheit am stärksten eingebüßt hatte. Wie weit direkte, nicht durch die abgegebenen Hämoglobinmassen übermittelte Giftwirkung mitspielte, ist nicht zu sagen; daß eine solche vorlag, dafür sprach in dem einen Fall die herdförmige beträchtliche Dissoziation des Parenchyms; diese führte, abheilend, zu den oben beschriebenen interessanten Vorgängen, die man nicht anders wie als Kapillarisation bezeichnen kann, und zwar als Kapillarisation in ungehöriger Ordnung, indem in Richtungen, welche den ursprünglichen Leberzellbalken durchschnitten, nach der Dissoziation neue Kapillaren einschossen, deren spätere Sklerosierung zur Absprengung der bekannten kleinen Zellgruppen in manchen Zirrhosen führen mag.

Bei der Häufigkeit der Tuberkulose mag ja öfter auch zufällig neben ihr eine Leberzirrhose gefunden werden.¹⁾ Auch für die Fälle von Bauchfelltuberkulose ist es noch nicht klar, warum einmal die Leber in Form interstitieller Entzündung mit beteiligt wird, warum das andere mal nicht. Was die Tuberkulose anderer Organe angeht, so ist die Zahl der interstitiell veränderten Lebern bei Lungentuberkulose im Vergleich zu andersartigen Veränderungen (Fettleber, Hämosiderose) jedenfalls sehr gering, nicht gering oder vielmehr häufig dagegen

¹⁾ Vgl. auch Monisset und Bonnamour: Du foie des tuberculeux. *Revue de médecine*, 24. Bd. 1904. Mai.

nach meinen Erfahrungen bei gleichzeitigen chronischen hämorrhagischen Entzündungen. Während wir aber, wie oben erwähnt wurde, für die Abhängigkeit der Leberzirrhose von der Tuberkulose des Bauchfells einen experimentellen Beweis haben, steht dieser für die Fälle von Zirrhose bei Tuberkulose anderer seröser Höhlen noch aus. Ich wage deshalb nicht, den folgenden Fall als durch Tuberkulose bedingt anzusehen, sondern registriere ihn nur als weiteren Fall von Leberzirrhose bei Tuberkulose. Zum Unterschied von den beiden eben geschilderten und histologisch zusammengehörigen Fällen ergab er wiederum das Bild der hämochromatotischen Zirrhose, wie ich es oben bei den ersten Fällen geschildert habe. Dieser Fall möge nochmals dartun, welche Rolle die Läsion der Blutkörper und der Kapillarwände bei der Entwicklung des zirrhotischen Prozesses spielt.

I. 39jähriger Hoteldiener, Obduktion 20^h. p. m. S.-Nr. 992/05 München. Wesentlicher Befund: Hochgradige, atrophische Leberzirrhose mit Adenombildung. Milztumor. Icterus (kein Aszites), beginnende verkäsende Peribronchitis und Pneumonie des linken Oberlappens. Subakute fibrinös-hämorrhagische, linksseitige Pleuritis, chronische fibröse rechtsseitige Pleuritis. Perisplenitis. Beginnende ulzerierende Tuberkulose des mittleren Ileum. Hochgradige Hypertrophie beider Nieren mit akuter parenchymatöser Entzündung. Akute Laryngitis und Tracheitis.

Aus dem ausführlichen Protokoll: Die Leberoberfläche ist größtenteils reibeisenartig und mit zahlreichen großen und kleinen Granula besetzt, an der Basis sind diese bis erbsengroß, hier trennen tiefere Einziehungen die Läppchen voneinander ab. Das Organ schneidet sich wie weiches Holz, das Bindegewebe ist auf der Schnittfläche in weißlichen Zügen deutlich sichtbar; zwischen ihnen Acini zum Teil verkleinert, zum Teil vergrößert zu sehen. An einzelnen Stellen überwiegt die Masse des Bindegewebes die des Parenchyms. In der Gallenblase ist schleimige, teerartige Galle.

Mikroskopische Beschreibung:

Chronische interstitielle Hepatitis mit gröberen und feineren Läppchen und breiten, gleichmäßig, aber wenig dicht infiltrierte Bindegewebigen Zügen. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen die Grenzen von Parenchym und Narben scharf und in den Narbenzügen finden sich keine bedeutenden Anhäufungen gewucherter Gallengänge. Bei starker Vergrößerung allerdings gewahrt man in zahlreichen Teilen verschwommene Übergänge zwischen Leberzellinseln und Bindegewebe und gerade an den Grenzen zahlreiche schmale Doppelreihen kubischer Epithelien ohne da-

zwischenliegendes Lumen; desgleichen nicht selten vereinzelte, abgesprengte, von Bindegewebe anscheinend allseitig umgebene Leberzellen und Leberzellgruppen. Die vorhandenen werdenden und fertigen Narben halten sich keineswegs an die ursprüngliche Verbreitung der Glisson'schen Kapsel, sondern durchziehen ein fast vollkommen umgebautes Leberparenchym in höchst unregelmäßiger Weise; oft ziehen sie ganz nahe bei Zentralvenen vorbei; solche sind aber überhaupt nur in verschwindender Anzahl vorhanden. Die einzige Gesetzmäßigkeit, die sich in der Anordnung des neugebildeten Bindegewebes feststellen läßt, ist die, daß häufig von älteren, breiten Narben aus in größere Leberzellinseln hinein sich junge Sprossen derart hineinstrecken, daß die betreffende Insel wie ein Fächer auf die Sprosse als Stiel aufgesetzt erscheint; der Stiel endet meist mit einer kleinen Anschwellung. Ganz analog angeordnet und getrennt sind auffallend gelockerte Teile der Zellinseln selbst; in ihnen erscheinen die Leberzellen voneinander losgelöst und zu wenigen in feinen Schläuchen liegend (Dissoziation und Ödem). Die Kapillaren und perivaskulären Lymphräume solcher Stellen sind erweitert, die Leberzellen sind von sehr verschiedener Größe, eine Anzahl von ihnen in offenbarem Zerfall begriffen, alle enthalten sie ein feinklumpiges, hellrostfarbnes Pigment. Die Leberzellen der übrigen Inseln sind dagegen erfüllt von großen Mengen schwarzbraunen Pigments. Die den erwähnten frisch dissoziierten Stellen benachbarten Kapillaren enthalten eine weitaus größere Menge Leukocyten und Lymphocyten als die Kapillaren anderer Teile. Was diese angeht, so sind auch sie sehr oft außerordentlich weit (ohne gleichzeitige Dissoziation der anliegenden Balken), sie erscheinen dann regelmäßig bis auf da und dort schwimmende Leukocyten leer, ihre Wände liegen den Leberzellen glatt an; an anderen Stellen wiederum sind die Leberzellbalken bis zum Verschwinden des Kapillarlumens aneinander gedrängt. Hier und dort, aber höchst unregelmäßig, finden sich die Kapillaren mit wohlgefärbten Erythrocyten gefüllt, oder es treiben solche nur vereinzelt in den Haargefäßen. Auch das Pigment ist sehr unregelmäßig verteilt: einzelne Parenchymteile sind vollkommen frei davon, sie bestehen aus großen, heller, vieleckigen Leberzellen; andere besitzen wenig Farbstoff; die meisten sind stark damit beladen, fast immer sind sie dann kleiner als die oben genannten pigmentfreien. Doppelkerne sind nicht häufig.

Die Eisenreaktionen ergeben folgende Verhältnisse: Reagierendes Pigment findet sich reichlich in Leberzellen, spärlich in Endothelien, wenig im Bindegewebe. Siderofere Zellen sind nur sehr spärlich. Es sind alle Übergänge vom reagierenden zum nicht reagierenden Pigment vorhanden. Bei Eisenreaktion ungefärbt bleibende Körner sind beliebig lokalisiert; mit Ferrozyankali-Salzsäure grün sich färbende liegen meist an der Außenseite der Zellbalken, zum Teil auch axial angeordnet. Hier sind sie dann besonders klein, ja oft nur als staub- oder nebelartige Blaufärbung mit vereinzelt gröberen Körnern zu sehen. Partien großer polyedrischer

(junger) Zellen bleiben auch bei den spezifischen Eisenreaktionen ungefärbt. In Gallengängen und deren zelliger Auskleidung ist kein eisenhaltiges Pigment.

Weder mit Methylenblaufärbung, noch mit der Weigert-Gramschen Methode lassen sich Mikroorganismen nachweisen. In peripherisch gelegenen Leberzellen sind oft zahlreiche, mit Methylenblau färbbare Körner. Dieselben Zellen anscheinend weisen bei Hämatoxilin-Eosinfärbung dunkelrote Wolken des Protoplasmas auf. Nicht wenige Zellen sind stark vakuolig. Auffallend sind auch hier in Inseln mit hellen, großen Zellen zwischen diese verkeilte und ihnen anliegende dunkle große Zellen, welche bei Untergang von Leberzellen als netzförmig zusammenhängende Gebilde erhalten bleiben konnten; es handelt sich hier wohl ohne Zweifel um Sternzellen (imbibierte?).

Besonders bemerkenswert sind die Befunde an Kapillaren und Erythrocyten: stellenweise fand sich starkes perikapilläres Ödem, höchst auffallend war der große Reichtum von Kapillarbezirken an Endothelzellen; diese Erscheinung konnte insbesondere innerhalb der Glissonschen Kapsel so auffallend sein, daß die Endothelauskleidung der Kapillaren ohne weiteres infolge eines fischzugähnlichen Aussehens in die Augen fiel. Solchen Kapillaren lagen außen oft größere Mengen Pigment (Reste kapillärer Blutungen) an. Großen Parenchymbezirken fehlten aber hinwiederum die Linien der Kapillarwände; sie zeigten höchstens noch flottierende und abgerissene Endothelien. Die roten Blutkörper waren größtenteils höchst unregelmäßig gestaltet und gefärbt, sie saßen oft wie angeschmiert an den Wänden, waren offenbar miteinander und mit weißen Blutzellen häufig verklebt und waren nicht selten in Endothelien zu finden. Innerhalb der Leberzellen wurden Hämoglobintropfen unschwer entdeckt.

Die Gallenwege erwiesen sich als unverändert, in dissoziierten, aus dem Zusammenhang mit anderen, d. h. aus dem Balkenverband getrennten Leberzellen waren oft größere und kleinere Galletropfen sichtbar. Die Gefäßwandzellen der Glissonschen Kapsel zeigten reichliche Ablagerung von Fuscin.

Die Nieren zeigten neben kleinen Herden abgelaufener Entzündung mit Verödung einzelner Glomeruli starke, frische, parenchymatöse Degeneration und sehr starke Hyperämie.

Zusammenfassung: Im Vordergrund des histologischen Bildes dieser Zirrhose steht die starke Hämosiderinablagerung und die Dissoziation; bemerkenswert ist die Beschränkung der Pigmentierung auf alle älteren Parenchymteile und auf die Glissonsche Kapsel. In letzterer einzelne Schollen wie bei Hämosiderose, im Parenchym ganz vereinzelt siderofere Zellen. Sonst alles, was zur Hämochromatose der Leber gehört: die Hämofuscinablagerung in Zellen von Gefäß- und Gallengangswänden, die

alten und neuen Schädigungen des parenchymatischen Gefäßnetzes, nämlich (hier enormes) toxisches Ödem, Untergang von Kapillarwänden und Endothelien, Neubildung beider und Vermehrung ihrer Teile, der Untergang von Blut, Imbibition der Sternzellen, zahlreiche Hämoglobintropfen in Leberzellen, hämolytische Polycholie, Verklebung von Erythrocyten untereinander in den Gefäßen und mit den Kapillarwänden, Untergang von Leberzellen in der Peripherie der Parenchyminseln, zum Teil unter Bildung jener schon in einem anderen Fall geschilderten roten Wolken, welche aus Körpern sich auflösen, die Form, Größe und Farbe eingeschlossener Erythrocyten haben.

Ich könnte noch mehr Beschreibungen derartiger Fälle beibringen, jedoch mag diese Zahl genügen. Nicht immer gelingt es allerdings, den Prozeß der Eisenablagerung im Werden aufzuzeigen; jedoch stehe ich nicht an, bei Auffindung von Hämofuscin in einer durch Blutfarbstoff pigmentierten Zirrhose und beim Nachweis der Endothelvermehrungen und Kapillarsklerosierung auch ohne den Befund von Blutkörperchen oder Hämoglobintropfen in den Leberzellen eine hämochromatotische Zirrhose zu diagnostizieren.

Wenn die im vorigen gegebenen histologischen Schilderungen imstande sind, den Nachweis zu führen, daß die primäre Schädigung des Gefäßnetzes der Leber die Einleitung des zirrhotischen Prozesses darstellt, daß bindegewebige Wucherung und Parenchymartung deren Folgen sind, so ist ihr Zweck erfüllt; wenn einerseits gezeigt ist, daß in pigmentierten Zirrhosen die Sklerose und die Pigmentierung auf denselben Vorgängen basieren, wenn ferner gezeigt ist, daß zwischen Zirrhosen mit und ohne Eisenablagerung kein prinzipieller Unterschied besteht, ja daß letztere plötzlich in erstere übergehen können, so erscheint die Beweiskette geschlossen. Mit Absicht wurde in diesen Ausführungen zunächst jedes Eingehen in feinere Einzelheiten der Bindegewebsbildung aus sklerosierten Kapillaren vermieden. Nur das, was an geeigneten Fällen mit den einfachsten Methoden zu sehen ist, wurde berichtet. Es möge späteren Ausführungen vorbehalten bleiben, die viel schwierigere Frage

der Umwandlung von Endothelien zu Fibroblasten im Leberparenchym zu behandeln. Sicher geht der Bildung kollagenen Gewebes jedesmal eine erhebliche Vermehrung der Endothelzellen voraus; diese ist das Resultat einer wiederholten Zerstörung des Wandbelags; die endothelreichen Kapillaren liegen pigmentierten, also alten und abgesehen von der Pigmentierung ungeschädigt erscheinenden Leberzellbalken an. Zuweilen erscheinen zwischen Kapillarwand und Leberzellreihe endothelähnliche, aber fast abgerundete Elemente, die jedenfalls an die von Borst beschriebenen, aus der Blutbahn ausgewanderten Endothelien („pseudohämato gene Wanderzellen“) erinnern. Eine wichtige Aufgabe bei dem Studium über die Herkunft der Bindegewebsfibrillen der Zirrhose ist jedenfalls die Aufklärung über das Schicksal der Gitterfasern. Ihr Verhalten muß auch für die in der Histogenese der meisten Zirrhosen unzweifelhaft sehr wichtigen Dissoziationen festgestellt werden. Insbesondere ist es sehr wahrscheinlich, daß die sogenannten perizellulären Zirrhosen auf sehr intensiven, herdweisen Dissoziationen mit Erhaltung des Parenchyms beruhen. Dabei werden nur die Kapillarwand, und zwar sowohl ihre Intima (Endothelien) wie die ihre Adventitia darstellenden Gitterfasern geschädigt; das entstandene lockere Mosaik von Leberzellen wird nun neu kapillarisiert, es kommt, wie oben geschildert wurde, zur Ausbildung von Kapillaren in ungewöhnlicher (quer zum Leberzellbalken verlaufender) Richtung, dadurch wiederum zur Abtrennung kleiner Leberzellgruppen und durch nachträgliche Sklerosierung der Kapillare auf Grund neuer Endotheldesquamationen und Regenerationen zu Bindegewebsbildung. So viel ich es bis jetzt beurteilen kann, möchte ich den Endothelien selbst doch die Fähigkeit der Bindegewebsbildung zusprechen, und vielleicht ist die Leberzirrhose, einmal als Produkt einer chronischen Kapillarschädigung erkannt, sogar ein sehr günstiges Objekt für das Studium der schwierigen Frage. Vielleicht liegen hier auch ähnliche Zusammenhänge wie bei der Frage der Metaplasie der Epithelien vor.

Der Klinik erwachsen aus der hier vorgetragenen Auffassung der Leberzirrhose neue Aufgaben. Insbesondere wird es darauf ankommen, auf Veränderungen des Blutes, Hämö-

globinämie und etwaige Schwankungen der Zahl der Erythrocyten zu fahnden, sowie ihre Form und ihre Resistenz zu prüfen; da die Zirrhotiker so häufig an interkurrenten Infektionen sterben, so hat der Pathologe nur selten die Berechtigung, aus der postmortalen bakteriologischen Blutuntersuchung bei der Zirrhose Schlüsse zu ziehen; auch hier könnte die Klinik helfend eingreifen. Es ist bekannt, daß bei Cholämischen verlangsamte Blutgerinnung und Neigung zu Blutungen besteht. Hält man dies mit dem Befund von flüssigem Blut und der auffallenden intensiven blutigen Imbibition in manchen Zirrhotikerleichen zusammen, denkt man ferner an die bei Zirrhotikern nicht seltenen Hautblutungen und andere Zeichen von hämorrhagischer Diathese, so drängt doch auch alles dies dazu, der Leberzirrhose eine infektiös-toxische Grundlage zuzusprechen. Was die verlangsamte Blutgerinnung bei Cholämischen betrifft, so sind jüngst Morawitz und Bierich zu dem Schluß gekommen, daß weder der Grad von Ikterus, noch die Anwesenheit der Cholate für den „hämophilen Zustand“ verantwortlich zu machen sind, sondern die Annahme von Gefäßschädigungen notwendig ist und eine Beziehung dieser zur verminderten Gerinnbarkeit des Blutes. Ziegler bezeichnete in seinem Lehrbuche bemerkenswerterweise die Leberzirrhose als eine hämatogene Erkrankung, und ich möchte insbesondere unter Betonung der oben schon geschilderten, bei Zirrhose so oft von mir gesehenen multiplen Organnarben die Vermutung aussprechen, daß so manche forme fruste der Leberzirrhose dem Arzte unter die Hände kommen mag, ohne daß er imstande ist, etwas anderes zu erkennen, als vielleicht eine mit etwas Ikterus und etwas Eiweiß im Harn verlaufende Attacke. Auf die Tatsache, wie sehr das histologische Bild nicht nur der Leber, sondern sämtlicher Organe bei Zirrhose auf den anfallsweisen Verlauf der Erkrankung hinweisen, habe ich oben schon aufmerksam gemacht. Daß bei einem derartigen Standpunkte die Alkoholätiologie der Zirrhose abgelehnt werden muß, ist klar. Doch ist gegen die ursächliche Bedeutung des Alkoholismus für die Leberzirrhose jüngst so viel Richtiges von Klopstock gesagt worden, daß man nur wiederholen könnte, was er dagegen vorgebracht hat. Unaufgeklärt bleibt,

weshalb so viele Zirrhotiker Säufer sind; es muß nicht nur daran gedacht werden, daß der Alkohol die Kapillaren von Magen, Duodenum und Leber den Infektionen öffnet, sondern es ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß die Ursache des Durstes in jenen Störungen liegen könnte, die zur Zirrhose führen.

Schließlich möge noch der experimentellen Zirrhosen gedacht sein, weil sie zeigen, welche Substanzen imstande sind, zirrhotische Prozesse zu erzeugen, und weil wir die Art der Einwirkung bei einzelnen erkennen oder wenigstens vermuten können. Von den vielen angeblich experimentell erzeugten Zirrhosen halten einer Kritik und Nachprüfung, wie Ioannovics gezeigt, folgende stand: die von Mertens durch Alkoholinhalation und durch subkutane Chloroforminjektionen erzeugten, die von französischen Autoren und von Ioannovics bei peritonäaler Infektion mit Tuberkulosematerial bei Meerschweinchen gesehene, und die zuerst von Rovighi bewirkten, von Ioannovics bestätigten Zirrhosen durch karbaminsaures Ammoniak. In bezug auf die Alkohol- und Chloroformversuche ist zu bemerken, daß es sich hier um fettlösende Substanzen handelt, denen eine Einwirkung auf die Hülle der Erythrocyten und Endothelien wohl zukommen mag. Der negative Erfolg aller Versuche, in denen die lange fortgesetzte Alkoholvergiftung durch den Magen zirrhotische Prozesse auslösen sollte, gegenüber den positiven Erfolge der Mertenschen Alkoholinhalationen ist vielleicht auf die in den Lungenalveolen viel unmittelbarer vom Gifte berührten roten Blutkörper zurückzuführen.¹⁾ Die Möglichkeit, chronische Hepatitis durch Tuberkulose- und andere Bakteriengifte zu erzeugen, weist auf dieselbe Entstehungsweise hin, namentlich wenn man berücksichtigt, daß alle jene Erreger, von denen eine positive Wirkung gesehen worden ist, zu den bakteriellen Hämolysinsbildnern gehören. Dies gilt in hohem Maße namentlich von

¹⁾ Was das Chloroform betrifft, so hat ja jüngst wieder Mulzer (Münch. Med. Wochenschrift 1907, No. 9, S. 408), darauf aufmerksam gemacht, daß durch längere Chloroformnarkose Erythrocyten zugrunde gehen, wofür außer der Abnahme der Erythrocyten starke Formveränderungen an ihnen sprechen.

Tuberkelbazillen, Strepto- und Pneumokokken. Die Zirrhose wiederum, welche Rovighi durch subkutane Injektion von karbaminsaurem Ammoniak gelang und bei der, wie Ioannovics gezeigt hat, das Ammoniak das wirksame Prinzip ist, soll nach dem ersteren Autor mit einer Schädigung des intraazinösen Gefäßsystems beginnen. Die Leberzellen zeigten fettige Degeneration und Beladung mit Blutpigment.

So deuten auch die bisherigen erfolgreichen Experimente darauf hin, daß die Leberzirrhose sich aus Veränderungen des Bluts und der feinen Blutgefäße ableitet, und es würde jetzt darauf ankommen, das experimentelle Studium gerade mit Hilfe von Substanzen in Angriff zu nehmen, welche den Verhältnissen beim Menschen am nächsten kommen, also hauptsächlich mit bakteriellen Toxinen zu arbeiten, welche von geeigneten menschlichen oder tierischen Fällen stammen. Auf solche Fälle, man könnte sie tödliche Fälle von zirrhotischen Attacken nennen, aufmerksam zu machen, war gleichzeitig mit der Beschreibung der histologischen Genese die Absicht dieser Arbeit.

Um nochmals die hauptsächlichsten Punkte der vorliegenden Untersuchungen zusammenzufassen, so sind es diese:

Die Leberzirrhose ist ein herdweise oder diffuse mit Kapillarerweiterungen, perikapillären Ödemen, Untergang und Neubildung von Endothel und Kapillarwänden beginnender und meist in Anfällen ablaufender Prozeß toxisch-infektiöser Natur. Oft wird er, an Extensität und Intensität wechselnd, als einfache Dissoziation eingeleitet; die ausgebildete Zirrhose kann häufig als das Resultat wiederholter Dissoziationen angesehen werden. Die Dissoziationen heilen unter Regeneration des parenchymatischen Gefäßnetzes, oft unter Bildung abnormer Kapillarisationen des gelockerten Gewebes ab. Die Vorgänge am Parenchym sind abhängig von Art und Stärke der durch die Kapillaren hindurch und auf diese ausgeübten Giftwirkung. Sie bestehen in Entartungen, Neuwucherungen und Pigmentierung. Verfallen die Epithelien nicht der toxischen und anämischen Nekrose, so bildet sich zwischen ihnen das erste Bindegewebe aus den veränderten Kapillaren. Die Veränderung besteht in

einer auf obengenannte Weise zustande gekommenen Anreicherung der Endothelien und der übrigen Elemente der Kapillarwand. Die Ablagerung eisenhaltigen Blutfarbstoffs geschieht zum Teil durch Verarbeitung von erythrocytärem Material in den Epithelien selbst. Eine zuerst nicht pigmentierte Zirrhose kann sich in eine pigmentierte verwandeln. Für beide gilt im allgemeinen die gleiche Entstehungsweise. Wegen der Beziehungen zur Hämochromatose wäre die pigmentierte Zirrhose unter den angegebenen Bedingungen besser „hämochromatotische Zirrhose“ zu nennen.

Literatur.

1. Borst: Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chronischen Entzündung. Verhandlungen der phys.-mediz. Gesellschaft zu Würzburg, 31. Bd. 1897.
2. Ioannovics: a) Experimentelle Untersuchungen über Ikterus. Zeitschrift für Heilkunde, Jahrg. 1904, Heft 1. b) Über experimentelle Leberzirrhose. Wiener Klin. Wochenschrift, 1904, 27. c) Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit karbaminsäurem und kohlenstoffsaurem Ammoniak. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, XII. Bd., S. 35, 1903.
3. Klopstock: Alkoholismus und Leberzirrhose. Dieses Archiv, 184, 1906, S. 304.
4. Kretz: Referat über Leberzirrhose. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellschaft, Breslau 1904.
5. Lando: Über Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhose. Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. 27, Heft 1, 1906.
6. Lubarsch in Hintze: Über Hämochromatose. Dieses Archiv, 139, 1895.
7. Mertens: Lésions anatomiques du foie du lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool. Archives de Pharmacodynamie, Bd. II, 1896, S. 217.
8. Morawitz und Bierich: Über die Pathogenese der cholämischen Blutungen. Arch. f. experim Pathologie und Pharmakologie, Bd. 56, Heft 1.
9. v. Recklinghausen: Über Hämochromatose. Tagebl. d. 62. Versammlung Deutsch. Naturf. u. Ärzte in Heidelberg, 1890.
10. Rössle: a) Über Phagocytose von Blutkörperchen durch Parenchymzellen. Zieglers Beiträge, Bd. 41, 1907. b) Über die ver-

schiedenen Formen der Eisenablagerung in der Leber. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellschaft., Stuttgart 1906.

11. Steinhaus: Über das Pankreas bei Leberzirrhose. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 74, S. 537, 1902.

Die übrige Literatur über pigmentierte Zirrhose ist in der unter 10a genannten Arbeit berücksichtigt worden.

XXI.

Über Schrumpfnieren ohne Arteriosklerose.

(Aus dem Pathologischen Institut des Augusta-Hospitals zu Köln.)

Von

Dr. med. Ernst Roth.

Die engen Beziehungen der Arteriosklerose zur Schrumpfniere zeigen sich durch das häufige Zusammentreffen ausgedehnter, makroskopisch erkennbarer Arteriosklerose im Leichenbefund der Nephritiker, auch abgesehen von der sogenannten arteriosklerotischen Schrumpfniere Zieglers. Ferner zeigt sich diese Beziehung durch die mikroskopisch feststellbare Erkrankung der kleinsten Organarterien. Diese ist in ihrem Verhältnis zur Arteriosklerose verschieden aufgefaßt. Gull und Sutton¹⁾ sahen sie als besondere Veränderung an, die der Nephritis gegenüber das Primäre sein sollte. Von Nachuntersuchern, vor allem in Deutschland, wurde der Prozeß teils als Endarteriitis erkannt, teils als Hypertrophie [Johnson,²⁾ Ewald,³⁾ Friedemann⁴⁾]. Da im Laufe der Zeit immer mehr jede Endarteriitis zur Arteriosklerose gerechnet wurde, sprach man auch von dem Vorkommen der Arteriosklerose in den kleinen Organarterien als von einer mehr oder weniger zufälligen Begleiterscheinung. Prym⁵⁾ und Jores⁶⁾ haben erneut die Frage nach der Natur der bei Nephritikern auftretenden Erkrankung der kleinen Arterien geprüft und gefunden, daß nach den neueren Gesichts-

1) Med. chir. Transactions. Vol. 55, 1872.

2) Roy. med. and chir. Soc., Dec. 10. 1876. Brit. med. Journ. 1867.

3) Dieses Archiv Bd. 71.

4) Dieses Archiv Bd. 159.

5) Dieses Archiv Bd. 177.

6) Dieses Archiv Bd. 178.