

derben periostalen Bindegewebe (p. Bdg.) deutlich sowohl die rein metaplastische Verknöcherung (M. Kn.), bei der die Abhängigkeit der Knochenformation von dem Blutgefäß G. gut erkennbar ist, als auch die Knochenbildung, die auf dem Umwege über Knorpelgewebe erfolgt (Knp.). Weiteres im Text.

Fig. 5. Aus dem 2. Lendenwirbel des Falles 3. Entkalkt nach Schaffer. Zelloidin. Hämalaun-Eosin. Grenze der andrängenden Karzinomstränge (C.-St.) gegen das Markgewebe (M.) Im Markgewebe Riesenzellen (Rz.) und eosinophile Zellen (E. Z.). Das Markgewebe zeigt keine Besonderheiten. Zwischen Karzinom und unverändertem Mark eine lichte Zone durch Nekrose der Markzellen. Man sieht zahlreiche kernlose Zellen und solche, die nur noch Kernbröckel enthalten (Kl. Z.).

Fig. 6. Aus einem karzinomgefüllten Raum der Kompakta des Falles 1. Entkalkt nach Schaffer. Zelloidin. Hämalaun-Eosin. Man sieht die kleinlakunäre Kontur der knöchernen Wand des Raumes (Kn.). Nicht Karzinomzellen, die den Raum dicht ausfüllen (C. M.) liegen in den Lakunen, sondern einkernige Zellen (E. O.), die sich in diesem Fall besonders deutlich als Abkömmlinge des bindegewebigen Stromas (Str.) dokumentieren.

XI.

Über Regeneration in der Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Bonn.)

Von

Dr. Arturo Carraro,

erstem Assistenten an dem Institut für allgemeine Pathologie in Padua.

(Hierzu Taf. X.)

Der Zweck dieser Arbeit ist zu zeigen, wie sich die regenerativen Vorgänge der Kaninchenleber, an der versuchsweise ausgedehnte Zerstörungen des funktionellen Parenchyms herbeigeführt sind, vollziehen.

Die Regeneration des Lebergewebes ebenso wie die anderer hoch differenzierter Gewebe, wurde früher in Zweifel gezogen; man nahm an, daß in diesen Fällen die Substanzverluste nur durch eine Wucherung des Bindegewebes ersetzt werden können. Aber sowohl durch die zahlreichen experimentellen Arbeiten, als auch die Beobachtungen, die an der menschlichen Leber bei verschiedenen pathologischen Zuständen ausgeführt werden konnten,

ist heutzutage die lebhafte regenerative Tätigkeit des Leberparenchym bewiesen.

Wenn jedoch auch die Eigenschaft der Leber, sich zu regenerieren, nicht mehr in Zweifel gezogen werden kann, so wissen wir doch nicht genügend, welcher Mechanismus dem Prozesse zugrunde liegt, da hierüber die Ansichten der Forscher verschieden sind, und sogar zuweilen in vollem Widerspruch miteinander stehen.

Die Widersprüche beginnen schon bei den ersten Forschern, die eine wirkliche Leberregeneration bei Verwundungen, die der Tierleber künstlich beigebracht waren, beobachten konnten (*Colucci, Tizzoni, Corona, Griffini*).

Diese Forscher können sich nicht über den Ursprung der neuen Leberzellen einigen. *Colucci* leitet sie von eingedrungenen weißen Blutkörperchen ab, *Tizzoni* und *Corona* aus den ehemaligen Parenchymzellen, *Griffini* aus einer besonderen Umbildung neugebildeter Zellenstränge, die aus interazinösen Gallengängen stammen.

Hier jedoch muß man einem Umstand Rechnung tragen, der sich aus den Versuchen *Podwowskis* ergibt, nämlich daß die Leberregeneration bei Tieren verschiedener Gattung verschieden ist. Dieser Forscher konnte in der Tat an den von ihm benutzten Tieren (Katzen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen) zwei Haupterscheinungen des Regenerationsvorganges feststellen, die eine charakterisiert durch eine außerordentliche Empfindlichkeit für die regenerative Wucherung der ehemaligen Leberzellen (bei Katzen und Ratten), die andere, bei der diese Eigenschaft im Epithel der Gallengänge ruht (bei Meerschweinchen und Kaninchen).

In diesem letzteren Falle zeigen sich zwei Arten des Ursprungs der neuen Leberzellen: 1. die Epithelien der Gallengänge verwandeln sich ohne weiteres in Leberzellen; 2. die Epithelien der Gallengänge gestalten sich zu einem besonders umfangreichen Konglomerat, das sich später zu Leberzellen ausgliedert.

Wenn man jedoch an der Leber ausgedehnte Defekte des Parenchym herstellt, dann zeigt der Prozeß ein ganz anderes Aussehen; dies zeigten *Ponfick* und *V. Meister*, die nach Wegnahme der Hälfte, und sogar $\frac{2}{3}$ der Leber an Hunden, Kaninchen und Katzen, sahen, daß der übrig gebliebene Teil die frühere Größe wieder annehmen konnte, jedoch nicht durch eine Neubildung von Leberläppchen, sondern durch eine Vergrößerung der alten Läppchen, infolge der Hyperplasie der vorhandenen Zellen.

Diese Hyperplasie verursacht eine Vermehrung des Lebergewebes, und zwar so, daß wir mehr von einer kompensatorischen Hyperplasie reden können als von einer echten Regeneration.

Jedoch darf man nicht glauben, daß in allen Fällen die Leber auf den Substanzverlust mit einer Neubildung ihrer funktionierenden Elemente reagiert, weil gewöhnlich die regenerativen Vorgänge von der Ausdehnung des Verlustes abhängen. Und in der Tat, während man nach ausgedehnten Zerstörungen,

in jedem Falle einen lebhaften Regenerationsprozeß auftreten sieht, kann man nach ziemlich beschränkten Zerstörungen gewöhnlich die Bildung einer Narbe beobachten, an der in erster Linie das neugebildete Bindegewebe von Bedeutung ist, während das Lebergewebe sich entweder überhaupt nicht regeneriert oder nur in rudimentärer Form.

Und so sahen Cornil et Carnot nach dem Herausschneiden zylinderförmiger Teilchen des Lebergewebes, H o e c k h a u s nach künstlichen Erfrierungen begrenzter Teile der Leberoberfläche, H a y a m i nach Einspritzung von Aleuronatemulsion in die Leber, nur zu Anfang einige Regenerationserscheinungen und schließlich die Ausheilung der Wunde, die infolge des Herausschneidens oder der Nekrose herbeigeführt war, durch eine Narbe des Bindegewebes.

P o r c i l e hingegen beobachtete nach Einspritzung von Terpentinöl in das Lebergewebe eine lebhafte Wucherung der Gallengänge, deren Zellen sich im ferneren Verlauf in Leberzellen umwandeln. Einen ähnlichen Vorgang nahm auch D e B a r r y nach Vornahme von Einschnitten und Ausschnitten am Lebergewebe wahr, desgleichen S t o e r e c k in vorgeschrittenen Stadien der experimentellen Lebertuberkulose.

Diesen Wahrnehmungen jedoch stehen die Ergebnisse der Forschungen R i b b e r t s gegenüber, der beim Studium der Regenerationsprozesse nach ausgedehnten Zerstörungen des Parenchyms, die durch verschiedene Mittel herbeigeführt waren (Einspritzungen von Agar-Agar, Alkohol und Äther in die Pfortaderäste, Erfrierungen der Leberoberfläche), eine lebhafte Regeneration der Leberzellen beobachten konnte, die aber nur von den ehemaligen Zellen herrührten, ohne daß die neugebildeten Gallengänge irgendwie an einer solchen Regeneration teilnahmen.

Vorher habe ich erwähnt, daß man die Regenerationsvorgänge auch an der menschlichen Leber beobachtet hat; die meisten diesbezüglichen Beobachtungen wurden in Fällen von akuter gelber Leberatrophie gemacht, bei der man außer der sehr ausgedehnten Zerstörung der Leberzellen bedeutende Regenerationserscheinungen wahrnehmen konnte, und zwar besonders in vorgeschrittenen Stadien. Sie beginnen im allgemeinen anfänglich mit der Bildung von Kanälchen und Zellgängen, die zum Teil ein sehr feines Lumen zeigen, zum Teil hingegen als massive Zellzylinder auftreten. Sie verlaufen zierlich geschlängelt und häufig verzweigen sie sich im Inneren des neugebildeten Bindegewebes.

Diese Bildungen, die in den meisten Fällen von akuter gelber Leberatrophie beobachtet wurden, beurteilte man verschieden in bezug auf ihren Ursprung und ihre Bedeutung. Und während es H a r e n N o m a n zweifelhaft ist, ob man es mit einem Erzeugnis der Leberzellbalken oder der Gallengänge zu tun hat, betrachten sie Zenker, Lewitzky und Brodrowsky, Hirschberg, Klebs, Meder, Marchand, Ströbe, Ali

bey Ramis Ibrahim, Schoppler, Reichmann usw. als Neubildungen kleiner interlobulärer Gallengänge.

Posner jedoch neigt dazu, anzunehmen, daß solche Bildungen von den Leberzellbalken stammen, welche die Regenerationszone begrenzen; dem schließen sich Briege, Heukelom und Barbacci an.

Sehr viele Forscher (Zenker, Hirschberg, Meder, Marchand, Ströbe, Jamasaki, Adler, Ali bey Ramis Ibrahim, Schoppler) nehmen an, daß die Elemente, die diese Formationen bilden, sich in Leberzellen umwandeln könnten, und man beschrieb auch in ausgedehntem Maße die Übergangsformen der neugebildeten Gallengangszellen in Leberzellen.

Aber auch hier wieder findet man verschiedene Ansichten. So ist z. B. Briege der Ansicht, daß das Netz von Kanälchen und neugebildeten Zellgängen infolge von Kompressionsatrophie durch sklerosierendes Bindegewebe verschwinden würde; Barbacci leugnet, daß die Epithelzellen der Gallengänge sich in Leberzellen umwandeln könnten, und Steinhaus behauptet, daß die Regeneration des Lebergewebes ausschließlich der Tätigkeit der ehemaligen Leberzellen zu verdanken ist.

Hier muß man jedoch erwähnen, daß auch Schoppler, Meder, Marchand und Jamasaki eine Teilnahme der Reste des Leberparenchyms an der Bildung des neuen Gewebes zulassen, andererseits aber betonen sie immer in erster Linie die Regeneration aus den neugebildeten Gallengängen.

Eine gemeinsame Anteilnahme des Leberparenchyms und der neugebildeten Gallengänge am Regenerationsprozeß wird auch von Hess bestätigt, der Gelegenheit hatte, drei Fälle von Leberruptur zu beobachten. Besonders lehrreich war der zweite Fall (die Wunde war 15 Tage alt): in dem Bindegewebe, das die Wunde auffüllte, sah man Zellgänge, die zum Teil von den Bälkchen der Leberzellen, zum größten Teil aber von den alten Gallengängen herrührten. Diese Neubildungen sind einerseits Vorstadien von Leberzellen, andererseits kann man sie als neugebildete Gallengänge betrachten, deren Epithelien sich später in Leberzellen umwandeln werden.

Eine besondere Berücksichtigung schließlich verdienen die Ansichten von Klebs, der die Regeneration bei hypertrophischer Leberzirrhose und in einigen Fällen von Leberadenom beobachtete. Dieser Forscher fand in der Nähe der neugebildeten Gallengänge große Zellen in Korbform, sogenannte Korbzellen, die er als sich regenerierende Leberzellen ansah. Man kann jedoch nicht nachweisen, wie die Korbzellen sich in gewöhnliche Leberzellen umwandeln; aber das steht fest, daß man vielfach in ihrer Umgebung Bälkchen von neugebildeten Leberzellen erblicken kann.

Zusammenfassend kann man sagen, daß unter den Forschern zwei verschiedene Anschauungen vorherrschen: einige legen den Gallengängen die größte Bedeutung bei, die die eigentümlichen Bildungen hervorrufen können, die sich später in Leberzellbälkchen

umwandeln; andere hingegen sind der Ansicht, daß eine solche Umbildung nicht stattfindet, sondern daß die neugebildeten Leberzellen ausschließlich nur von den alten Leberzellen stammen. Und eine solche Neubildung findet nicht allein im Inneren der Leberläppchen statt, die infolgedessen sehr umfangreich werden können (kompensatorische Hyperplasie), sondern man nimmt sie auch am Rande des Defekts wahr, wo sie das Bild einer echten Regeneration darbieten.

Zur Klärung dieser Streitfrage habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. R i b b e r t eine Reihe von Versuchen an Kaninchen vorgenommen.

Die von mir angewandte Methode ist die zuerst von R i b b e r t selbst erprobte, die ohne Zweifel die beste bis jetzt bekannte für diese Art von Versuchen ist. Sie besteht darin, daß man kleine Mengen von Äther in die Pfortaderäste einspritzt. Die Folge davon ist eine ausgedehnte Bildung von Nekrosen im Leberparenchym; es folgen dann Regenerationsprozesse, die von den ersten Anfängen an in allen Stadien beobachtet werden können. Das anschauliche Bild, das man so durch diese Experimente erhält, zeigt vom anatomischen Gesichtspunkte aus viel Ähnlichkeit mit akuter gelber Leberatrophie, bei der ja die enorme Zerstörung der Leberzellen, und die darauf folgenden Regenerationsvorgänge charakteristische Merkmale sind. Wenn man die Ursache der akuten gelben Leberatrophie in Toxinen sieht, die das funktionierende Leberparenchym angreifen, so kann man sich auch vorstellen, daß die Ätherinjektionen ein ähnliches anatomisches Bild hervorrufen. Dann glaube ich aber, daß man an der künstlich zerstörten Leber die Regenerationsprozesse unter viel günstigeren Bedingungen beobachten kann, und zwar sowohl, weil bei der akuten gelben Leberatrophie die Wiederholung der schädlichen Einflüsse auf die Leberzellen zu verschiedenen Zeiten zweifellos den normalen Regenerationsprozeß stören, und infolgedessen das richtige Bild des Vorganges trüben muß, als auch weil man sehr selten die Anfangsstadien des Prozesses, die unbedingt sehr wichtig sind, beobachten kann.

Zu meinen Versuchen habe ich stets Tiere derselben Rasse und auch ungefähr desselben Gewichts (Kgr. 1.500 bis 1.700) verwandt, um den Einfluß, den ohne Zweifel das Alter des Tieres auf die Zeitdauer des Regenerations-

prozesses ausübt, zu vermeiden, und um so zuverlässigere Anhaltspunkte für die Vergleichung der verschiedenen Stadien zu haben.

Die Methode ist leicht und sicher: man bringt unter Beobachtung peinlichster Asepsis einen kleinen Linearschnitt auf der Linea Alba abdominalis an, darauf nimmt man eine Dünndarmschlinge heraus, und spritzt in eine Mesenterialvene 1 ccm Äther ein. Die Einspritzung muß jedoch sehr langsam vor sich gehen, um einen plötzlichen Tod des Tieres zu vermeiden. Bei der Einspritzung kann man verfolgen wie der Äther im Innern des Blutgefäßes sich in sehr feine Tröpfchen verteilt, die von dem Blutstrom der Kollateralgefäßse getrieben, sich schnell in die größeren Gefäße ergießen. Nach der Injektion verbindet man das verletzte Gefäß, legt den Dünndarm wieder in die Bauchhöhle und vernäht die Wunde doppelt.

Ich operierte stets ohne Narkose, denn schon nach Injektion der ersten Äther tropfen beruhigte das Tier sich von selbst, und nach der Operation war es fest eingeschlafen. Jedoch nach Verlauf einer Stunde waren die Spuren der Äthereinwirkung verschwunden, und das Tier zeigte sich wieder lebhaft und munter.

Ich habe auch die Einspritzung größerer Ätherquantitäten (ccm 1.5 bis 2.0) in einer einzigen Sitzung versucht, aber dabei niemals den Tod des Tieres vermeiden können, obwohl ich versucht habe die eingespritzte Flüssigkeit auf verschiedene Injektionen im Verlauf einer Stunde zu verteilen. Möglich ist es freilich, die Einspritzung von 1 ccm zwei- oder dreimal im Verlauf einiger Tage zu wiederholen; aber nicht alle Tiere überstehen diesen Eingriff, und man muß dann mit vielen Mißerfolgen rechnen.

Ich habe mich nun aber nicht auf diese Versuchsmethode beschränkt, sondern zwecks einer guten Kontrolle der erhaltenen Resultate habe ich es für angebracht gehalten, die Zerstörung des Lebergewebes auch auf eine andere Art und Weise herbeizuführen. Ich bin deshalb dazu übergegangen, einen Teil der Leberoberfläche durch Chloräthyl zum Gefrieren zu bringen; auch hier ist die Operation sehr einfach:

Durch einen Schnitt auf der Linea alba vom processus xifoideus 4 bis 5 cm nach unten, drückte ich den rechten Leberlappen heraus. Dieser Eingriff gelingt gewöhnlich sehr gut, besonders wenn der Magen des Tieres leer ist, und erleichtert wird er zuweilen durch die Zusammenziehung der Abdominalwand. Ich bedeckte dann die Leberoberfläche mit trockener steriler Gaze, die viermal gefaltet und in der Mitte durchloch war; durch die Öffnung der Gaze ließ ich Chloräthyl im Strahl laufen, bis ich den gewünschten Abkühlungsgrad erreicht hatte. Gewöhnlich wiederholte ich in derselben Sitzung die Operation zwei oder dreimal an verschiedenen Stellen der Leberoberfläche, indem ich den Eingriff mehrfach länger ausdehnte, um Wirkungen verschiedener Intensität zu erzielen. Ich bemerkte jedoch gleich, daß man, um eine Nekrose hervorzurufen, und sei es auch nur an einer ganz dünnen Schicht des Lebergewebes, die Abkühlung solange ausdehnen muß, bis die Oberfläche eine schneeweisse Farbe

annimmt, und ganz hart wird; auf jeden Fall geht auch bei einer sehr starken Abkühlung, bei der die Leberoberfläche hart wird wie Stein, die Nekrose nicht sehr tief. Nach der Abkühlung wartete ich noch einige Augenblicke, bis die gefrorene Stelle ihre weiße Farbe verlor, und ein braunrotes Kolorit annahm, wobei sie sich dann ein wenig angeschwollen zeigte; ich drückte nun die Leber wieder an ihre alte Stelle, und nähte die Wunde zu.

Die Operation wurde stets sehr gut von den Tieren ausgehalten; mir ist dabei kein einziger Todesfall vorgekommen, obwohl mitunter die Abkühlung sehr lange ausgedehnt wurde.

Schließlich habe ich noch eine andere Methode versucht, um speziell sehr weitläufige und allgemeine Zerstörungen des Lebergewebes zu erzielen, anstatt verschiedener und kleinerer Nekroseherde.

Zu diesem Zwecke spritzte ich große Mengen (ccm 5 bis 6) Aleuronat-Emulsion in Kochsalzlösung in die Mesenterialvene. Ich dachte, daß die Aleuronatkörnchen, die sich weit hin an der ganzen Leber verteilen, nicht nur durch Verstopfung der intralobulären Kapillaren eine mechanische Wirkung hervorruften würden, sondern auch durch ihre chemische Wirkung, die einige Forscher (C o e n e n , H a y a m i) an ihnen beobachtet haben wollen, einen zerstörenden Einfluß auf die Leberzellen ausüben könnten.

Die Operation wurde sehr gut ausgehalten, und gelang leicht, da ich auch, um eine Verstopfung der Kanäle zu vermeiden, eine ziemlich große Nadel gebrauchte, und vorher auch die Emulsion durch einen doppelten Gazestreifen vorsorglich filtrierte, um die dickeren Körner auszuscheiden.

Ich erreichte jedoch nicht das gewünschte Resultat, da ich als einzige Wirkung an der Leber eine starke Infiltration mit weißen Blutkörperchen wahrnehmen konnte, die sich schon wenige Stunden nach der Operation zeigte. Nach einigen Tagen aber war die Leber wieder vollständig in normaler Verfassung. Diese Versuche habe ich daher nicht weiter fortgesetzt, da sie mir deutlich bewiesen, daß, wenn man auch den Aleuronatkörnchen eine lebhafte positiv chemotaktische Einwirkung auf die weißen Blutkörperchen zuerkennen kann, sie doch keineswegs irgendeinen direkt schädigenden Einfluß auf die Leberzellen ausüben.

Meine Befunde sind demnach das Ergebnis zweier Versuchsserien, die ich im folgenden beschreibe.

Erste Versuchsserie: Äthereinspritzungen in die Pfortaderäste.

Ich tötete die Tiere durch einen Schlag in das Genick, zu verschiedenen Zeiten, und zwar nach 16, 22, 48 (zweimal) 58 Stunden; 4, 6 (zweimal) 8, 10, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 27 Tagen.

Nach 16 bis 22 Stunden nach der Einspritzung konnte man im Leberparenchym Nekroseherde von ganz verschiedener Form und Größe, die an mannigfachen Stellen der Leber aufgetreten waren, beobachten. So sieht man

kleine Nekrosenherde, die nur an der Peripherie einiger Leberläppchen sitzen; andere wieder befinden sich in der Mitte; andere schließlich sind sehr ausgedehnt und umfassen eine tatsächliche Anzahl Leberläppchen.

Die Nekroseherde sind scharf von dem gesunden Lebergewebe abgegrenzt; an der von der Nekrose eingenommenen Zone kann man noch sehr gut die Struktur des Lebergewebes erkennen; die Zellen sind jedoch diffus gefärbt, und die Kerne in körnige Chromatinhaufen umgewandelt. In der Nekrose findet man eine Leukozyteninfiltration vor, die sich besonders scharf ausgeprägt an der Grenze zwischen dem gesunden und nekrotischen Gewebe zeigt. In dem erhaltenen Parenchym beobachtet man nur hier und da eine geringe Erweiterung der interlobulären Kapillaren, wodurch dann die Leberzellen leicht zusammengedrückt erscheinen; von einem Regenerationsprozeß läßt sich nichts wahrnehmen.

Aber schon 48 Stunden nach der Operation kann man beobachten, wie sich aus dem interlobulären Bindegewebe im Bereiche der Nekrose an einigen Stellen junges Bindegewebe mit zahlreichen Mitosen entwickelt. Außerdem sieht man nahe bei den kleinkalibrigen Gallengängen kleine Zellknospen scheibenförmiger Gestalt, mit drei oder vier Kernen, die ziemlich gut gefärbt sind, und ein sehr blasses homogenes Protoplasma zeigen. Diese Knospen stellen den Querschnitt ziemlich dünner massiver Zellzyylinder dar, die meist gerade, bisweilen auch gekrümmmt sind, und sich in das neugebildete Bindegewebe hineinschieben. Sie haben eine oder zwei Reihen von Kernen, und man kann die Umrisse der Zellen nicht erkennen.

Es liegt auf der Hand, daß diese Zylinder Sprossen kleiner interazinöser Gallengänge sind, da man sehr häufig ihre unmittelbare Entwicklung aus den Gallengängen selbst beobachten kann (siehe Fig. 1). Diese Neubildungen wachsen sehr schnell, wie die Kariokinese, die man sehr häufig in ihnen feststellen kann, beweist. In diesem Stadium sind noch keine bemerkenswerten Beobachtungen an den Leberzellen zu machen. Aber im weiteren Verlauf (48 Stunden, 4 Tage) zeigt sich ein sehr interessantes Bild, das uns deutlich den Beginn der Leberregeneration vergegenwärtigt.

Das neugebildete Bindegewebe zeigt sich viel reichlicher und üppiger entwickelt und enthält ein reiches Netz neugebildeter Gallengangzyylinder in lebhafter Wucherung. Aber diese Neubildungen behalten nicht alle das oben beschriebene Aussehen; bei vielen von ihnen zeigt sich ein feines Lumen, und die Umrisse der Epithelzellen, die kugelförmig und reich an Protoplasma erscheinen, treten immer deutlicher hervor.

In den Leberzellen, die den Nekrosenherd unmittelbar begrenzen, kann man Kariokinesis ziemlich zahlreich auftreten sehen (bei einem Präparat hatte ich sogar zwei in einem Gesichtsfeld bei schwacher Vergrößerung gesehen).

An den Wucherungen des neugebildeten Bindegewebes, ferner zusammenhängend mit den Bälkchen des Lebergewebes, zeigen sich Zellstränge von unregelmäßiger Form, und gewöhnlich sehr geringer Stärke. — Ihr Protoplasma ist etwas dunkler gefärbt als das des Leberparenchyms, und sie enthalten rundliche Kerne, ähnlich denen der Leberzellen (s. Fig. 2).

Bei diesen Strängen kann man die Zellumrisse nicht erkennen. — Hier erhebt sich nun die Frage: sind dies Überreste des alten Leberparenchym, die in dem Bindegewebe eingeschlossen und von ihm zusammengepreßt wurden, oder stehen wir einer Neubildung des Leberparenchym gegenüber?

Ich neige zu dieser letzten Auffassung, einerseits weil ich mitunter an diesen Strängen einige Formen kariokinetischer Teilung wahrnehmen konnte, andererseits weil diese Bildungen gut erhalten sind, und ihre Kerne noch absolut keine Degenerationserscheinungen aufweisen. Außerdem wiederhole ich, daß die Gebilde eine sehr unregelmäßige Form haben, und eine Struktur zeigen, die auch nicht im entferntesten an die des alten Lebergewebes erinnert.

Es ist mir niemals gelungen, Kariokinesis in den von dem Nekrosenherde entfernteren Leberzellen zu entdecken.

In vorgerückterem Stadium (6—8 Tage) hat die Neubildung des Bindegewebes beträchtliche Fortschritte gemacht, und zwar derart, daß die Ausdehnung der größeren nekrotischen Herde zurückging, während die kleineren vollständig resorbiert und vom Bindegewebe ersetzt wurden. In diesem Bindegewebe findet sich eine große Menge neugebildeter Gallengänge in lebhafter Wucherung mit den in den vorigen Fällen schon erwähnten charakteristischen Eigentümlichkeiten.

Sehr interessant sind die Befunde, die man in bezug auf das Leberparenchym macht. Hier beobachtet man häufig Kariokinese unter den Zellen, die das Leberparenchym umgrenzen. Fernerhin findet man hier und da in engem Zusammenhang mit den Leberbälkchen unregelmäßige Zellbalkchen, deren Zellen etwas kleiner sind als die normalen Leberzellen. Sie sind scharf begrenzt, haben ein dunkles Protoplasma, das ziemlich feinkörnig ist, mit 1 oder 2 gut erhaltenen Kernen, die häufig in mitotischer Teilung sich befinden.

Wie diese Zellbalkchen an der einen Seite eng mit dem Leberparenchym zusammenhängen, so gehen an der anderen Seite von ihnen die Zellstränge aus, die zu beobachten wir schon Gelegenheit hatten. Es ist also klar, daß man sie als eine Umbildung der Zellstränge anzusehen hat.

In der Leber der Tiere, die 10, 12, 14 Tage nach der Operation getötet wurden, haben sich die neugebildeten Zellbalken beträchtlich entwickelt; sie bilden ineinander greifend ein Netz mit sehr weiten Maschen, das eng mit dem Leberparenchym zusammenhängt (s. Fig. 3).

In den Maschen dieses Netzes findet sich eine große Menge roter Blutkörperchen vor; in den Zellen, aus denen die Bälkchen bestehen, kann man dann unschwer Kariokinese in ziemlicher Häufigkeit feststellen.

Das neugebildete Bindegewebe ist noch stärker entwickelt; in ihm lassen sich zahlreiche ziemlich große Zellen beobachten, die ein tiefbraun gefärbtes Protoplasma besitzen (van Gieson's Färbung); sie sind unbestimmt begrenzt, und enthalten 15 bis 20 gut erhaltene ovale Kerne in unregelmäßiger Verteilung.

Diese Bildungen, die man gewöhnlich auf der Grenze zwischen dem Bindegewebe und den nekrotischen Zellen antrifft, zeigen bald Degenerationser-

scheinungen; nicht selten beobachtet man dann in dem Stadium von 14 Tagen, daß das Protoplasma sich vakuolisiert und die Kerne zu einer unvörmlichen Chromatinmasse werden.

In den weiter vorgerückten Stadien (nach 17, 19, 21, 23 Tagen) sind die Nekroseherde größtenteils wieder vollständig resorbiert; das läßt sich schon bei der makroskopischen Prüfung feststellen, weil man auf der Leberoberfläche statt weißgelblicher Flecken hellrote feststellen kann, die die vorher vom nekrotischen Lebergewebe eingenommenen Teile darstellen.

Bei der mikroskopischen Prüfung scheinen diese Stellen in erster Linie aus Bindegewebe zu bestehen, das an der Peripherie schon die Anzeichen eines fibrösen Gewebes anzunehmen beginnt, und in dem ziemlich zahlreiche Gallengänge verlaufen. Die Zellbälkchen, die aus dem Leberparenchym herkommen, und die wir in den vorigen Stadien schon beobachtet haben, sind hier sehr kräftig entwickelt, so daß sie in ziemlich verschiedener Ausdehnung als Flecken eines Gewebes von ganz charakteristischer Struktur erscheinen, die sehr von der normalen Beschaffenheit der benachbarten Leberläppchen absticht.

In diesen Stadien finden sich keine Riesenzellen mehr im Innern des Bindegewebes vor; mitunter beobachtet man in ihm einige Leberzellen, entweder vereinzelt oder gruppiert, in Degeneration begriffen. Es sind Zellen, die reich an gelben Granula sind, mit einem kleinen meist exzentrischen Kern, gerundet oder in vollständiger Kariolyse; man muß sie als Leberzellen betrachten, sowohl der Form als auch dem Umfange nach, dann aber auch, weil man mitunter sehr gut die Übergangsformen aus den normalen Leberzellen erkennen kann.

Ich habe schon auf meinen Versuch hingewiesen, die Einspritzung zwei oder mehrmals zu wiederholen, um eine möglichst große Zerstörung des Gewebes zu erzielen.

Von fünf Kaninchen überlebten drei eine zweite Einspritzung, die ich 4 oder 6 Tage nach der ersten vorgenommen hatte. Ich tötete die Tiere der Reihe nach 3, 7, 10 Tage nach der letzten Einspritzung, und obwohl in jedem Fall die Zerstörung sehr ausgedehnt war, so unterschieden sich doch die Regenerationsprozesse weder in ihrem Ablauf noch in ihrer Zeitspanne von denen, die man nach weniger beträchtlichen Zerstörungen wahrnehmen konnte. In einem Falle hatte ich Gelegenheit, zahlreiche Mitosen außer am Rande des Parenchyms, auch im Innerem der vom Regenerationsbezirk entfernten Leberläppchen auftreten zu sehen.

II. Versuchsserie.

Erfrierung von Teilen der Leberoberfläche mittelst Chloräethyl.

Ich machte Versuche mit zehn Tieren, die ich 24—56 Stunden 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 Tage nach der Operation tötete.

Bei der makroskopischen Prüfung zeigten die Stellen, auf die ich das Chloräethyl gegossen hatte, gewöhnlich die Größe eines Markstückes. Sie waren hellgelb gefärbt, und zogen das Parenchym nur in einer Tiefe von wenigen Millimetern in Mitleidenschaft, selbst wenn die Abkühlung sehr stark forcirt worden war.

Je vorgeschrittenere Stadien man untersuchte, desto kleiner zeigten sich die Nekrosenherde, von einem rosafarbenen Hofe, der sich allmählich vergrößerte, und schließlich den ganzen abgestorbenen Teil ausfüllte, umgeben.

In histologischer Hinsicht kann man beim ersten Stadium (22 Stunden) die Wahrnehmung machen, daß das Gewebe, welches man der Einwirkung der Kälte unterworfen hat, sich in Nekrose befindet, ohne jedoch die Struktur des Leberparenchys zu verlieren. Die Kerne sind in der Tat zum größten Teil zerstört, in eine körnige Chromatinmasse umgewandelt, und das Protoplasma zeigt eine homogene intensiv gelbe Färbung.

Die Nekrosezone und der gesunde Teil sind scharf von einander getrennt, und an der Grenze der beiden kann man eine leichte Infiltration von Leukozyten wahrnehmen.

Nach 54 Stunden beginnen jedoch schon die ersten Anzeichen des Regenerationsprozesses aufzutreten, die man bei der scharfen Begrenzung zwischen gesunder und nekrosierter Zone sehr schön beobachten kann.

Von dem gesunder Gewebe gehen Sprossen des Bindegewebes in direkte Verbindung mit dem interlobulären Gewebe aus, die eine beträchtliche Anzahl neugebildeter Gallenkapillaren in lebhafter kariokinetischer Wucherung enthalten.

Diesen Sprossen des Bindegewebes entsprechend, sprießen aus den Leberzellen kleine dünne Zellstränge hervor mit einem homogenen Protoplasma und runden, sehr gut erhaltenen Kernen. Diese Zellstränge, die nur eine kurze Strecke in das neugebildete Bindegewebe eindringen, entsprechen vollkommen den analogen Bildungen, die wir in den ersten Stadien der Leberregeneration nach Einspritzung von Aether in die Äste der Pfortader beobachtet haben.

Als neue Erscheinung sehen wir jedoch, daß die Leberzellen an vielen Stellen der Regenerationszone sich in große, vielkernige Zellen (6 bis 16 Kerne) umwandeln, mit einem feinkörnigen Protoplasma, und rundlichen gut erhaltenen Kernen. Diese Riesenzellen verlieren zuweilen den Zusammenhang mit dem Leberparenchym und bleiben im Bindegewebe eingeschlossen, ganz in der Nähe der Leberzellen, aus denen sie hervorgegangen sind (siehe Fig. 4, Taf. X).

In weiten vorgerückten Stadien (nach 4 Tagen) haben die Zellstränge sich stärker entwickelt, und sich an ihrer Basis, in Zusammenhang mit dem Leberparenchym, in Elemente ausgegliedert, die kleiner sind als die gewöhnlichen Leberzellen, mit einem etwas dunkleren Protoplasma. Die Enden hingegen, die noch tiefer in das Bindegewebe eingedrungen sind, erscheinen gewöhnlich als massive Schläuche, ohne daß man die Zellgrenzen unterscheiden kann.

Die Riesenzellen epithelialer Natur treten hier viel zahlreicher und größer auf; einige wenige jedoch, die im Bindegewebe isoliert geblieben sind, zeigen die ersten Anfänge von Degenerationserscheinungen. Diese Riesenzellen kann man leicht von anderen Riesenzellen bindegewebiger Natur unterscheiden, die hauptsächlich die Grenze zwischen dem Bindegewebe und dem nekrotischen Gewebe innehaben. Abgesehen von der verschiedenen Lage, sind diese letzteren im allgemeinen auch kleiner, haben ein brauneres Protoplasma, und ziemlich große Kerne von ovaler Gestalt (siehe Fig. 5, Taf. X).

In den späteren Stadien (nach 5, 6, 7, 8 Tagen) entwickelt sich das neugebildete Bindegewebe immer stärker auf Kosten der nekrotischen Zone, die sich immer mehr verkleinert; darin findet man außer vielen Riesenzellen, die die Grenze der Nekrose umsäumen, eine reiche Infiltration mit kleinen Leukozyten, die einen polymorphen Kern und zahlreiche acidophile Körnchen aufweisen.

Die Zellstränge, aus denen sich kurze Zellbalkchen mit dunklem Protoplasma entwickelt haben, nehmen weiterhin nicht mehr zu, sondern zeigen an einigen Stellen Anzeichen einer rapiden Involution, da sie von dem sich immer mehr sklerosierenden Bindegewebe zusammengepreßt werden.

Bei der Prüfung der weiter vorgeschrittenen Stadien (10, 12, 14, 16 Tage) zeigt sich, daß, während das Bindegewebe stets weiter zunimmt, bis es den nekrotischen Teil vollständig ersetzt hat, die Regenerationsprozesse des Lebergewebes und der Gallengänge mehr und mehr an Bedeutung verlieren; die Riesenzellen epithelialen Ursprungs gehen allmählich der Zerstörung entgegen, die neugebildeten Zellstränge verfallen durch Sklerose des Bindegewebes demselben Geschick; die neugebildeten Gallengänge werden immer dünner, bis der Substanzverlust (nach 16 Tagen) durch eine Narbe im Bindegewebe ersetzt wird, ohne daß im Leberparenchym irgendein Regenerationszeichen zurückbleibt, es sei denn, daß man die Tatsache nicht unerwähnt lassen will, daß die, die Narbe begrenzenden Zellen, 2, 3 oder 4 Kerne enthalten.

Die ersten Anzeichen des Regenerationsprozesses bei der Kaninchenleber, an der man ausgedehnte Zerstörungen des funktionierenden Parenchyms (Einspritzungen von Äther in die Mesenterialvene) oder lokal eng begrenzte Nekrose (Erfrierung der Leberoberfläche) hervorgerufen hat, beginnen sich schon 48 Stunden nach dem operativen Eingriff bemerkbar zu machen. Das Gewebe, das sich zuerst regeneriert, ist das der Nekrosezone zunächst liegende interlobuläre Bindegewebe, aus dem sehr schnell ein neues Gewebe herauswächst, das reich an Kernen ist, und das die Basis bildet, auf der sich im weiteren Verlaufe die Regenerationsprozesse der essentiellen Teile des Organes abspielen: Leberzellen und Gallengänge.

Diese letzteren treten recht bald in Tätigkeit; den feinen interlobulären Gallengängen in der Nähe des Nekroseherdes entspringen anfangs massive Zellzylinder, die sehr zart sind, und in Kolbenform ablaufen, mit einem blassen homogenen Protoplasma und vielen runden an Chromatin reichen Kernen. Diese Bildungen dringen allmählich in das neugebildete Bindegewebe ein und nehmen dort infolge eines sehr lebhaften kariokinetischen Prozesses rapide zu.

Aber während einerseits sich so neue Zylinder bilden, modifizieren die vorher gebildeten sich ziemlich: sie bekommen ein feines Lumen, und es beginnen sich Epithelzellen schon in deutlicher Umgrenzung abzuzeichnen, reich an homogenem Protoplasma, das stets wenig Empfänglichkeit für die Farbstoffe hat.

In dem neugebildeten Bindegewebe bildet sich so ein ausgedehntes Netz massiver und hohler Zylinder, die man stellenweise als Fortsetzung der feinen interazinösen Gallengänge beobachten kann und die man als aus den letzteren stammend betrachten muß.

Hlawa, der auch diese massiven Zellzyliner gefunden hat, sieht sie als alte Gallengänge an, die die Zerstörung der Leberzellen überlebt hätten und die durch einen besonderen Kollaps des Gewebes sich so weit einander nähern können, daß sie wie ein neugebildetes Netz aussähen.

Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschließen, einerseits, weil die Zellen, aus denen diese Zylinder bestehen, ihrer Form nach ganz verschieden von den Epithelzellen der alten Gallengänge sind; andererseits, weil die große Anzahl dieser Bildungen für eine wahre Regeneration spricht, die schließlich noch durch die häufig bei ihnen auftretende Kariokinese bestätigt wird. Dann habe ich auch keine Veranlassung, anzunehmen, daß diese Gebilde von einer speziellen Umbildung der Leberbalkchen herühren, in deren Nähe man die oben beschriebenen Zylinder sehr selten, und dann nur zufällig antreffen kann, während sie andererseits sehr zahlreich auch an den entferntesten Teilen der normalen Lebergewebsgrenze auftreten.

Im Leberparenchym finden im engen Zusammenhang mit dem Regenerationsprozesse ganz besondere Vorgänge statt, Vorgänge, die jedoch bei den beiden von mir ausgeführten Versuchsreihen sehr verschiedenes Aussehen aufwiesen und von ganz ungleicher Bedeutung waren; man muß sie also getrennt betrachten.

Nachdem im Leberparenchym durch die Äthereinspritzungen Zerstörungen hervorgerufen worden sind, entspringen dem normalen Leberparenchym, das den Nekroseherd begrenzt, dünne solide Stränge von unregelmäßiger langgestreckter Form, deren Protoplasma feinkörnig ist und ein braunes Kolorit annimmt (van Gieson - Färbung). Sie sind reich an runden Kernen, etwas kleiner als die der alten Leberzellen.

Ihre evidente Bedeutung wird sich zeigen, wenn wir die etwas weiter vorgerückteren Stadien betrachten: dann finden wir an Stelle dieser Formationen eine Anzahl ziemlich kleiner Zellen, die sich in doppelter oder dreifacher Reihe ordnen und so Bälkchen von verschiedener Größe bilden, die sich unregelmäßig ineinander schlingen.

Es steht außer Zweifel, daß diese Zellen aus einer Umwandlung der oben erwähnten soliden Stränge entstanden sind und viele Tatsachen bringen den Beweis dafür: zuerst die mikrochemischen Eigenschaften des Protoplasmas und des Kernes, die sich in beiden Fällen vollständig gleichen, dann ihre Lage, da beide Bildungen sich in unmittelbarem Zusammenhange mit dem Leberparenchym, das den Nekroseherd begrenzt, befinden, und schließlich der Umstand, daß wir an verschiedenen Stellen schon in den ersten Stadien den Moment wahrnehmen können, in dem die erwähnten soliden Stränge sich in Zellbälkchen umwandeln.

Was die Art und Weise anbetrifft, in der diese soliden Stränge entstehen, so konnte ich Kariokinese sowohl in den diesen Bildungen zunächstliegenden Zellen des Leberparenchyms als auch in den Kernen, die sich in ihnen befanden, entdecken; deshalb stehe ich nicht an, zu behaupten, daß die Vermehrung der Kerne durch indirekte Teilung vor sich geht. Diese Vermehrung führt zur Bildung der soliden Stränge, die sich späterhin in Zellen ausgliedern. Und diese, ihrerseits, vermehren sich weiterhin, bis sie ein sich immer mehr vergrößerndes Netz neuer Zellen bilden, die sich ihrem Ursprung und ihrem Charakter nach als neugebildete Leberzellen offenbaren.

Hier muß ich jedoch einschalten, daß die von mir beobachteten soliden Stränge sehr ähnlich denen sind, die Barbae fand, die ebenfalls dem Leberparenchym entsprangen, sich aber nach Barbae späterhin in Gallengänge umwandeln konnten.

Ich meinerseits habe nun niemals eine solche Umwandlung konstatieren können und wenn auch, wie ich später noch erwähnen werde, die Neubildungen der Gallengänge stellenweise sich sehr noch an die soliden Stränge herandrängen, so ist es doch immer noch leicht, die zwei verschiedenen Formationen genau voneinander zu unterscheiden.

Wenn wir außerdem in Betracht ziehen, daß sich andererseits der Ursprung der neugebildeten Gallengänge aus den alten inter-

lobulären Gallengängen sehr gut verfolgen läßt, so können wir damit der Ansicht Barbačić ein durchschlagendes Argument entgegensetzen, ohne zu erwähnen, daß auch aus theoretischen und ontogenetischen Gründen die Herkunft der Gallengänge aus dem Leberparenchym sehr wenig wahrscheinlich ist.

Umgekehrt kann man sich fragen: „Sind die soliden Stränge wenigstens zum Teil eine spätere Modifikation der neugebildeten Gallengänge?

Dieses ist der Kernpunkt der ganzen Frage, auf den ich meine besondere Aufmerksamkeit habe richten wollen, sowohl, indem ich alle Bildungen, die beim ersten Anblick diese Hypothese bestärken konnten, einer gewissenhaften Prüfung unterzog, als auch dadurch, daß ich meine Beobachtungen durch die Prüfung von zahlreichen Serienschnitten unterstützte.

Meine Beobachtungen zwingen mich dazu, jegliche Teilnahme der neugebildeten Gallengänge an der Entstehung der soliden Stränge abzulehnen. Zu einem solchen Schluß kann man jedoch nur nach einer langen, mit großer Geduld ausgeführten Prüfung der Präparate gelangen, da man oft Bildungen gegenüber steht, die große Zweifel erwecken. Und in der Tat wissen wir, daß die jüngsten Neubildungen der Gallengänge sich als massive Zylinder darstellen, die in Kolben auslaufen, in das neugebildete Bindegewebe eindringen und sich dort in sehr verschiedener Richtung verteilen. Nun ist es möglich, daß einer dieser Zellschlüche mit einem der schon erwähnten soliden Stränge in Berührung kommt, und das Bild, das sich daraus ergibt, bei uns den Eindruck erweckt, daß die eine Bildung sich unmittelbar in der anderen fortsetze. Diese Täuschung wird dann durch den Umstand vollkommen, daß der neugebildete Gallenstrang in Form eines Kolbens ausläuft, der sich mit dem soliden Strang vereinigt und so den Anschein einer echten Übergangsform zwischen den beiden verschiedenen Formationen erweckt.

Doch auch hier helfen uns die mikrochemischen Charakterzeichen sehr, die notwendige Unterscheidung zu machen, denn während die soliden Stränge ein braunes körniges Protoplasma besitzen, zeigen die Gallenzylinder stets ein ganz farbloses und homogenes Protoplasma; andererseits wieder wird man fast immer finden, daß die beiden Formationen durch einen ganz kleinen

Zwischenraum voneinander getrennt oder durch etwas Bindegewebe miteinander verbunden sind. Ich will hier nun diesbezüglich einen Fall anführen, der bei der Besichtigung mit schwacher Vergrößerung den Anschein eines typischen Überganges zwischen dem Gallengang und dem soliden Strang erweckte, während die Prüfung mit dem Immersionsobjektiv uns zwischen den beiden Formationen einen ganz feinen, von der Fuchsinsäure rotgefärbten Bindegewebstreifen entdecken ließ. Dadurch war unzweifelhaft festgestellt, daß zwischen den beiden Formationen keine echte Kontinuität bestand und daher die eine nicht aus der anderen stammen konnte.

Und dieser Schluß wird noch durch eine andere Tatsache unterstützt: wenn nämlich die neugebildeten Gallengänge diese soliden Stränge hervorbringen könnten, so müßte meiner Ansicht nach eine solche Umformung überall da, wo man die Gallengänge selbst antreffen kann, vor sich gehen, d. h. sowohl am Parenchym, das die Regenerationszone begrenzt, als auch an den entfernteren Stellen im Inneren des neugebildeten Bindegewebes.

Aber so verhält sich die Sache nicht: die soliden Stränge finden sich stets in allernächster Nähe des Lebergewebes und fast immer in direktem Zusammenhang mit ihm; und wenn man auch mitunter im Inneren des Bindegewebes einige kleine Inseln dieser Formationen entdecken kann, so findet man doch stets zwischen ihnen alte Leberzellen, die leicht kenntlich sind an ihrer Form, an ihrem Umfang und an den Eigenschaften des Protoplasmas.

Hier muß ich noch auf eine andere Beobachtung hinweisen, die auch Interesse für die Frage, die wir hier erörtern, beansprucht. Ich habe schon erwähnt, daß die massiven Zylinder, die aus den Gallengängen kommen, sich allmählich modifizieren: sie zeigen ein sehr feines Lumen, und in ihnen differenzieren sich rundliche Epithelzellen, die ein reiches Protoplasma und einen schönen intensiv gefärbten Kern besitzen. Nun beobachtet man bisweilen, daß unter ihnen eine oder mehrere Zellen einen ganz beträchtlichen Umfang annehmen (siehe Fig. 6, Taf. X). Eine solche Erscheinung könnte an eine direkte Umwandlung der Epithelzellen in Leberzellen denken lassen, aber meiner Ansicht nach genügt die Vergrößerung des Volumens nicht, um diese Umwandlung zu erklären, und zwar deshalb, weil, wie ich in jedem Fall festgestellt habe,

das Protoplasma alle mikrochemischen Eigentümlichkeiten der benachbarten Gallengangszellen behält und keine Spur von Körnung aufweist, also ganz anders als das Protoplasma der neugebildeten Leberzellen aussieht. Ich glaube dann der Wahrheit nahe zu stehen, wenn ich behaupte, daß diese Bildungen der rapiden Vermehrung der Gallengänge zu verdanken sind, weil es sich wohl denken läßt, daß bei dem Differenzierungsprozesse der massiven Zylinder in einzelne Zellen einige derselben mitunter ein viel größeres Volumen als die benachbarten Zellen annehmen. Meine Befunde beweisen also, daß die neuen Leberzellen ausschließlich aus den alten Parenchymelementen herkommen. Dies stimmt vollständig mit den Vorgängen der Embryonalentwicklung überein. In der Tat entstammen ursprünglich die Leberzellen nicht einer Differenzierung der Gallengangsepithelien, sondern (Hertwig) Leberzellen und Gallengänge entwickeln sich aus zwei ganz verschiedenen Teilen des primitiven Leberganges. Während nämlich die Gallengänge von massiven Auswüchsen des Leberganges selbst herkommen, bilden sich die Leberzellen aus anderen Auswüchsen, die schon von Anfang an in ihrem Inneren ein Lumen zeigen.

Nun würde es doch merkwürdig sein, wenn beim Regenerationsprozeß die Leberzellen sich in einer ganz neuen Art und Weise vermehrten, die weder durch methodische Untersuchungen der Leberregeneration, von ihren ersten Stadien angefangen, bewiesen ist, noch eine Stütze an den Vorgängen, die sich bei der embryonalen Entwicklung abspielen, findet.

Fassen wir nun jetzt unsere Beobachtungen zusammen, so ergibt sich, daß die Kaninchenleber auf ausgedehnte Parenchymverluste mittelst einer Neubildung von Leberbälkchen, die aus dem alten Parenchym stammen, reagiert, die sich unregelmäßig ineinander verschlingen und große bluterfüllte Räume enthalten. Es bildet sich so ein neues Lebergewebe, das keineswegs die Regelmäßigkeit und den komplizierten Bau des normalen Lebergewebes besitzt und das mit seiner Struktur an die in vorgerückten Fällen akuter gelber Leberatrophie so häufig beschriebenen adenomatösen Formationen erinnert.

Die neugebildeten Gallengänge lassen die neuen Leberzellen nicht entstehen, aber meiner Ansicht nach vereinigen sie sich

vielleicht teilweise mit dem neugebildeten Parenchym und bilden dessen Sekretionsgänge.

Als Schlußbetrachtung muß ich hinzufügen, daß die Regenerationsprozesse nicht die einzigen sind, durch die eine partielle Erneuerung des zerstörten Parenchyms vor sich geht, weil sich in den Fällen ausgedehnter Zerstörungen eine wahre kompensatorische Hyperplasie auch durch eine lebhafte mitotische Reproduktion der Parenchymzellen im Inneren selbst der vom Substanzverlust entferntliegenden Läppchen zeigen kann. Diese Tatsache, die schon durch die Forschungen R i b b e r t s klargelegt wurde, bestätigte sich vollständig durch meine Untersuchungen. Und wirklich fand man, wenn das Tier nur eine einzige Äthereinspritzung bekommen hatte, nur sehr selten Kariokinese im Inneren des Leberparenchyms; wenn hingegen die Einspritzungen zweimal wiederholt wurden, so ließen sich neben ganz enormen Zerstörungen auch zahlreiche Mitosen an jeder Stelle des erhaltenen Leberparenchyms beobachten.

Aus den Ausführungen über die Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe können wir die definitive Schlußfolgerung ziehen, daß in der Leber eine Ergänzung des Substanzverlustes durch das Bindegewebe, nicht aber eine wahre Regeneration stattgefunden hat.

Man kann jedoch nicht sagen, daß jegliche Regenerationserscheinungen gefehlt haben, da wir ja doch in den ersten Stadien sehr interessante Vorgänge haben beobachten können, auf die wir noch ein wenig eingehen müssen.

Auch hier haben wir als erste Reaktion auf die Zerstörung des Gewebes durch den operativen Eingriff die Neubildung des Bindegewebes, mit der sich eine schnelle und lebhafte Wucherung der Gallengänge verbindet, ähnlich wie wir sie schon bei der ersten Versuchsreihe beobachtet haben.

Das Leberparenchym reagiert ebenfalls auf die Anregung mit der Bildung solider Stränge, die sich in das neugebildete Bindegewebe hineindrängen, ganz ähnlich den schon anderweitig beschriebenen soliden Strängen, die bei der Leberregeneration die wichtigste Rolle spielen.

In dieser zweiten Versuchsserie nun haben wir eine ganz neue Erscheinung wahrnehmen können, nämlich die Bildung von Riesenzellen, die dem Leberparenchym entstammen.

Das Vorhandensein analoger Bildungen konnte man bei verschiedenen Gelegenheiten beobachten, so z. B. an der syphilitischen Leber (Binder, Babes, Oppenheimer), wie auch bei Lebertuberkulose (Arnold, Rossler). Auch Pick fand nach Einspritzung von verdünnter Schwefelsäure in den Choledochus an der Leber eines Hundes, der die Operation 8 Tage überlebte, Riesenzellen mit 10 bis 15 Kernen, die vielleicht durch Verschmelzung degenerierter Leberzellen oder auch der Leukozyten entstanden waren. An einer Stelle jedoch sah er ein Leberbalkchen sich in eine Riesenzelle umwandeln.

Hockhaus, der, wie ich, die Leberoberfläche zum Gefrieren brachte, fand nach 4 Tagen, daß sich noch Riesenzellen dazu gesellten, die er für Abkömmlinge der Gallengangepithelien oder der Gefäßendothelien hielt. Der Verfasser führt aber nicht viele Gründe an, um diese seine Ansicht zu rechtfertigen und auch die Abbildungen sind wenig klar. An ihnen kann man jedoch sehen, daß jene Riesenzellen im Inneren des Bindegewebes sitzen, und zwar auch an Stellen, die von der Regenerationszone weit entfernt liegen.

Ich hingegen habe mit absoluter Sicherheit zwei verschiedene Arten von Riesenzellen feststellen können: die einen hatten Bindegewebenatur und zeigten sich bei beiden Versuchsreihen; die anderen entstammten dem Leberparenchym und fanden sich nur, nachdem man die Leberoberfläche zum Gefrieren gebracht hatte.

Ich habe die besonderen Charaktereigenschaften, durch die die beiden Formationen sich deutlich voneinander unterscheiden lassen, schon beschrieben und wirklich können wir, abgesehen davon, daß sie eine verschiedene Lage haben, an ihrer Form, ihrem Umfang, der Farbe ihres Protoplasmas und besonders an der verschiedenen Form ihrer Kerne schon beim ersten Blick feststellen, daß wir ganz verschiedene Bildungen vor uns haben.

Die Riesenzellen bindegewebiger Natur, die ich beobachtet habe, entsprechen vollständig den von Hayami bei der Aleuronathepatitis beschriebenen und mit diesem Forscher stimme ich in bezug auf ihre Entstehung nämlich durch Verschmelzung der alten Zellen überein. Und tatsächlich kann man neben den Riesenzellen kleine Elemente mit braunem Protoplasma und ein oder zwei Kernen wahrnehmen. Sie nähern sich einander stellen-

weise sehr und bilden Gruppen, in denen man nur teilweise die Umrisse der einzelnen Zellelemente erkennen kann (siehe Fig. 5, Taf. X). Gerade diese Gruppen muß man als das erste Stadium in der Bildung von Riesenzellen betrachten.

Daß diese letzteren schließlich durch die Verschmelzung kleinerer Zellen entstehen, kann man auch aus der Tatsache herleiten, daß ihre Umrisse sehr unregelmäßig und mitunter unbestimmt sind, dann aber auch aus der besonderen Verteilung der Kerne, die sich unregelmäßig im Protoplasma zerstreut finden. Hinzufügen muß ich überdies, daß sich in diesen Kernen keine Spuren direkter oder indirekter Teilung zeigen. Die Riesenzellen bindegewebiger Art sind von kurzer Lebensdauer; schon sehr frühzeitig erscheinen einige von ihnen stark ausgehöhlten, die Kerne entarten und fallen der Zerstörung anheim; wenn dann die nekrotische Masse vollständig resorbiert ist, so findet man im Inneren des Bindegewebes keine Spuren mehr von ihnen. Dieser Umstand unterstützt die Auffassung über ihre Bedeutung, daß sie nämlich bei der Resorbierung des nekrotisierten Lebergewebes mitwirken.

Die Parenchymriesenzellen finden sich, wie ich schon erwähnte, gewöhnlich in direktem Zusammenhang mit dem Leberparenchym oder doch nur wenig entfernt davon. Von ihrer Gestaltung und ihrem mikrochemischen Charakter habe ich schon gesprochen. Was ihre Entstehung anbetrifft, so glaube ich nicht, daß sie sich durch eine Verschmelzung der alten Leberzellen bilden.

In erster Linie muß ich nämlich bemerken, daß sie mitunter sogar 30 bis 40 Kerne enthalten, aber trotz ihrer Größe niemals den Raum einer so großen Anzahl von Zellen einnehmen; zweitens sind ihre rundliche Form, ihre scharf begrenzten Umrisse und die Lage der Kerne, die sich gewöhnlich in der Nähe des Zentrums zusammenfinden, Gründe genug, die die Auffassung rechtfertigen, sie seien Leberzellen, die kolossale Dimensionen angenommen und deren Kerne sich ganz außerordentlich entwickelt hätten.

Diese Ansicht wird noch bestärkt durch den Umstand, daß sich neben den größten Zellen kleinere mit einer geringeren Anzahl Kerne vorfinden, die Zwischenstadien zwischen den Riesenzellen und den gewöhnlichen Leberzellen darstellen (siehe Fig. 4, Taf. X).

Ich kann nicht feststellen, wie die Vermehrung der Kerne vor sich geht, weil ich, wenn ich auch zwei- oder dreimal Kariokinese

in den Riesenzellen benachbarten Leberelementen gefunden habe, diese doch niemals in den Riesenzellen selbst beobachtet habe; andererseits habe ich keine genügenden Beweise, um die Auffassung zuzulassen, daß die Vermehrung durch direkte Teilung stattfindet, wie es nach Fürst bei den epidermoidalen Riesenzellen geschieht, da ich mit Gewißheit nie Spuren von Einschnürung des Kernes beobachten konnte.

Welche Bedeutung sollen wir nun den Riesenzellen des Leberparenchyms beimessen? Analoge Formen hat man gewöhnlich als regenerative Bildungen bezeichnet. So sagt Lonicer, daß man sie der abnormen Wirkung eines Einflusses auf die wachsenden und wuchernden Leberzellen zur Last legen muß, was bei seinem Versuch das Virus lueticum und ähnlich bei Rossler das Tuberkulose-Virus sein würde.

Auch Oppenheimer betrachtet die Bildung der Riesenzellen an der syphilitischen Leber als eine ausgedehnte Störung in der Entwicklung, und nur Binder meint, daß sie als eine regressive Erscheinung anzusehen sei.

Ich glaube, daß die Parenchymriesenzellen in meinem Falle nur den Ausdruck eines abnormen Regenerationsprozesses des Leberparenchyms darstellen, der sich unter dem Reiz, den die Leberzellen an der Grenze des Nekroseherdes zu erleiden haben, vollzieht.

Diese Hypothese stützt sich auf die bekannte Tatsache, daß zu den Momenten, welche die gewöhnlichen Teilungs- und Proliferationsprozesse in dem Sinne einer Riesenzellenbildung beeinflussen können, auch die Wirkung der Kälte gehört.

Und so zieht Rischpler, der die Ohren der Kaninchen und die Schwänze und Schenkel von Ratten abkühlte, den Schluß, daß die Regenerationserscheinungen am frühesten in der Epidermis, und zwar in der Form von vergrößerten und gelappten Kernen und vielkernigen Zellen vorkommen.

Auch Fürst fand nach einer leichten Abkühlung der menschlichen Epiderm's und der Ohren von Kaninchen und Meerschweinchen Riesenzellen, die bis zu 50 Kerne enthielten. Ihre Entstehung erklärt er sich so, daß der leichte Kältereziz in erster Linie das Protoplasma schädigt. Diese Läsion bedeute einen Fortfall des Wachstumshindernisses für den Kern, wirke entspannend

und gäbe ihm die Möglichkeit, seine umgrenzte Proliferationsfähigkeit frei zu entwickeln.

So steht denn auch in unserem Falle nichts der Annahme entgegen, daß die der abgestorbenen Zone benachbarten Zellen doch, wenn sie auch nicht eine solche Schädigung erlitten haben, daß ihre definitive Nekrose resultierte, bis zu einem gewissen Grade von der Kälte beeinflußt worden sind, so daß bei ihnen abnorme Regenerationsformen hervortraten, und zwar in unserem Falle die Riesenzellen.

Sicher ist jedoch, daß diese Zellen keine dauernde Bedeutung für den Regenerationsprozeß haben, da sie recht bald verschwinden; sie bilden daher nur eine flüchtige anormale Regenerationserscheinung, von der später jede Spur ausgelöscht ist.

Kein besseres Schicksal erwartet die neugebildeten Gallengänge und die kleinen Zellstränge, die wir ja ausführlich besprochen haben: alle diese Bildungen fallen nach und nach langsam der Zerstörung anheim, und zwar durch Sklerosierung des Bindegewebes, das schließlich allein den Nekroseherd der Leberzellen ausfüllt.

Als Ergebnis meiner Untersuchungen läßt sich folgendes feststellen:

1. Die Regeneration in der Leber des Kaninchens findet nur statt in ziemlich hochgradig zerstörtem Lebergewebe; sind nur kleine Teile des Lebergewebes vernichtet, so beobachtet man zunächst einige Andeutungen von Regenerationsprozessen; sehr bald aber gewinnt das Bindegewebe die Oberhand und ersetzt schließlich vollständig das untergegangene Gewebe.

2. Die neugebildeten Leberzellen entstehen immer durch Sprossung und nachfolgende Differenzierung von soliden Strängen aus den erhaltenen Parenchymzellen; nach umfangreichen Zerstörungen des Lebergewebes beobachtet man auch in den von der Regenerationszone sehr entfernten Leberzellen zahlreiche Mitosen (kompensatorische Hyperplasie).

3. Die epithelialen Zellen der neugebildeten Gallengänge wandeln sich niemals in Leberzellen um.

4. Das neugebildete Lebergewebe hat nicht die Struktur des normalen: es entsteht aus einem Netz von Zellbalken, welche mit Blut erfüllte Hohlräume einschließen; mit diesem Netz treten die neugebildeten Gallengänge in Berührung.

5. An den Grenzen der kleinen durch Erfrierung hervorgerufenen Nekrosen bilden sich aus dem erhaltenen Parenchym Riesenzellen, an deren Auftreten man auf das Regenerationsbestreben des Organes schließen kann. Diese Parenchymriesenzellen gehen sehr rasch wieder zugrunde.

In dem Bindegewebe, das allmählich die nekrotisierte Zone ersetzt, bilden sich zahlreiche Bindegewebriesenzellen.

L i t e r a t u r.

- A d l e r**, „Üb. ein. Fall v. gelber Leberatr. mit ungewöhnl. Verlauf“. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 24, S. 199, 1903.
- A r n o l d**, „Beitr. z. Anat. des. mil. Tuberkels.—Üb. Lebertub.“ Dieses Arch., Bd. 82, S. 389, 1880.
- B a b e s**, „Üb. epithel. Knospenbild. u. Riesenz.“ Verh. d. D. Path. Ges., Bresl. 1904, S. 3.
- B a r b a c c i**, „Ausgang d. akut. Leberatr. in multiple knot. Hyperplasie“. Zieglers Beitr., Bd. 30, S. 49, 1901.
- B i n d e r**, „Üb. Riesenzellenbild. bei kongenit. Lues d. Leber“. Dieses Arch., Bd. 177, S. 44, 1904.
- B r i e g e r**, „Beitr. z. Lehre von fibrös. Hepatit.“ Dieses Arch., Bd. 75, S. 85, 1879.
- C o e n e n**, „Die Aleuronatpleuritis d. Kaninchens“. Dieses Arch., Bd. 163, S. 84, 1901.
- C o l u c c i**, „Ricerche speriment. e patolog. sulla ipertrofia e parziale rigeneraz. del fegato“. Mem. dell' acc. di scienze di Bologna, Vol. IV^o. Sed. dell' 11 febbr. 1883.
- C o r n i l e t C a r n o t**, „De la réparation des pertes de subst. du foie“. Bull. de l'acad. de méd. 29, VI, 1899.
- D e r s e l b e**, „De la cicatris. des plaies du foie“. La sem. méd. 2, XI, 1898.
- C o r o n a**, „Sulla rigener. parz. del fegato.“ Ann. univers. di med. Vol. 267, 1884.
- D e B a r r y**, „Z. Kenntn. d. Wundh. in der Leb.“ Diss. Frei-burg, 1897.
- F ü r s t**, „Üb. d. Veränd. d. Epid. durch leichte Kälteeinwirk.“ Diss. Königsberg, 1897.
- D e r s e l b e**, „Üb. d. Veränd. d. Epith. durch leichte Wärme- und Kälteinwirk. beim Menschen u. Säugetier“. Ziegls. Beitr., Bd. 24, S. 415, 1898.
- G r i f f i n i**, „Et. expér. sur la régén. part. du foie“. Arch. ital. de Biol., tome V, p. 97, 1884.
- H a y a m i**, „Üb. Aleuronathapat.“ Ziegls. Beitr., Bd. 39, S. 280, 1906.
- H a r e n N o m a n**, „Ein Fall von akut. Leberatr.“ Dieses Arch., Bd. 91, S. 384, 1883.
- H e r t w i g**, „Lehrb. d. Entwicklungsgesch.“ S. 381, 1906.

- Heukelom, „D. Adenokarz. d. Leb. mit Zirrhose“. Ziegls. Beitr., Bd. 16, S. 342, 1894.
- Hess, „Beitr. z. Lehre v. d. traumatischen Leberrupt.“ Dieses Arch., Bd. 121, S. 154, 1890.
- Hirschberg, „Drei Fälle von akut. gelb. Leberatrophie“. I. Diss. Dorpat, 1886.
- Hlawata, „Ein Fall von chron. gelb. Leberatr.“ Prag. med. Woch., 1882. Nr. 31—32.
- Hockhausen, „Üb. Gewebsveränd. nach lokal. Kälteeinw.“ Dieses Arch., Bd. 154, S. 320, 1898.
- Jamasaki, „Üb. ein. Fall von fast total. Umbau d. Leb. mit knot. Hyperpl.“ Zeitschr. f. Heilk., Bd. 24, S. 248, 1903.
- Ibrahim, „Z. Kenntn. d. akut. gelb. Leberatr.“ I. D. München 1901.
- Klebs, „Allg. Pathol.“ S. 364 u. S. 442, 1889.
- Lewitsky und Brodrowski, „Ein Fall von sog. akut. gelb. Leberatr.“ Dieses Arch., Bd. 70, S. 421, 1877.
- Lonicer, „Üb. Riesenzellbild. in d. Leb. bei Lues kong.“ Ziegls. Beitr., Bd. 39, S. 539, 1906.
- Marchand, „Üb. Ausgang d. akut. Leberatr. in multiple knot. Hyperplas.“ Ziegls. Beitr. Bd. 17, S. 206, 1895.
- Mederer, „Üb. akute Leberatr. mit bes. Berücks. d. dabei beob. Regenerationserscheinungen“. Ziegls. Beitr. Bd. 17, S. 143, 1895.
- v. Meister, „Rekreation d. Lebergew. nach Abtrag. ganzer Leberlapp.“ Ziegls. Beitr. Bd. 15, S. 1, 1894.
- Oppenheimer, „Riesenleberzell. bei Angeb. Syph.“ Dieses Arch. Bd. 182, S. 237, 1905.
- Pick, „Vers. üb. funktion. Ausschalt. d. Leb. bei Säuget.“ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32, S. 382, 1893.
- Podwoszki, „Unters. üb. d. Regen. d. Lebergew.“ Ziegls. Beitr. Bd. 1, S. 259, 1886.
- Ponfick, „Exper. Beitr. z. Path. d. Lebergew.“ Dieses Arch. Bd. 118, S. 209, 1889; Bd. 119, S. 193, 1890; Bd. 138, suppl. 1895.
- Porcile, „Unters. üb. d. Herkunft d. Plasmazell. in d. Leb.“ Ziegls. Beitr. Bd. 36, S. 375, 1904.
- Posner, „Stud. üb. pathol. Exsudatbild.“ Dieses Arch. Bd. 79, S. 311, 1880.
- Reichmann, „Z. Ätiol., Anat. u. Diagn. d. akut. Leberatr.“ Münch. med. Woch. Nr. 18, S. 956, 1908.
- Ribbert, „Z. Regen. d. Leb. u. Niere“. Arch. f. Entwickl. mech. d. Org.“. Bd. 18, H. 2, S. 267, 1904.
- Rischpler, „Üb. d. histolog. Veränd. nach d. Erfrier.“ Ziegls. Beitr. Bd. 28, S. 541, 1900.
- Rössler, „Epith. Riesenz. d. Leb. bei Tub.“ Verh. d. D. path. Ges. S. 209, 1908.
- Schoppler, „Üb. Leberregen. u. Adenombild. bei akut. Atr.“ Dieses Arch. Bd. 185, S. 402, 1906.
- Steinhausen, „Üb. Ausgang d. akut. Leberatr. in multiple knot. Hyperplas.“ Prag. med. Woch. 1903. Nr. 26—27.

