

- Svh = Sklerotische Partie, welche die Grenzzone zwischen dem Vorder- und Hinterhorne einnimmt.
 Vh = Das Vorderhorn.
 Vs = Der Vorderstrang.
 Zk = Der Zentralkanal (obliteriert).
 Zk² = Ependymgewebe, welches einem obliterierten Zentralkanale entspricht nur (größer ist), aber beiderseits von der Mittellinie, etwa symmetrisch entwickelt ist.

XXI.

Zur Frage der Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhose.

(Aus der I. Medizinischen Klinik an der Kais. Militär-Medizinischen Akademie zu St. Petersburg.)

Von

Dr. S. M. Poggenpohl.

(Hierzu Taf. XII.)

Pathologisch-anatomischer Teil.

Von allen Organen, deren Störungen in das Gebiet der inneren Pathologie fallen, ist das Pankreas eines der am wenigsten erforschten, was aber keineswegs der Wichtigkeit der Rolle entspricht, welche das Pankreas im Organismus spielt. Als Universalverdauungsdrüse, deren Fermente ihre Wirkung sowohl auf die Eiweißsubstanzen, wie auch auf die Fette und Kohlehydrate ausdehnen, als Organ mit innerer Sekretion, welches mit dem Kohlehydratstoffwechsel im engen Zusammenhange steht, hätte das Pankreas eigentlich eine der zentralen Stellen in der inneren Pathologie einnehmen sollen, und doch wurde es bis zur neueren Zeit sowohl von den Klinikern wie auch von den Anatomen wenig beachtet. Erst seit 1890, nachdem v. Mering und Minkowski nachgewiesen haben, daß die vollständige Entfernung des Pankreas Diabetes mellitus zur Folge hat, begann man etwas energischer in die Pathologie des Pankreas einzudringen, wobei man hauptsächlich nach dem anatomischen Substrat des Pankreasdiabetes forschte. Das Resultat dieser Untersuchungen war die genauere Kenntnis der Morphologie des Pankreas und speziell der Langerhansschen Inseln, während die Klinik nur durch die Tatsache

bereichert wurde, daß Glykosurie in manchen Fällen auf eine Erkrankung des Pankreas hinweisen könne. Wie die Glykosurie, so haben sich auch andere Symptome als ebenso pathognomonisch erwiesen, und man versuchte mit mehr oder minder großem Recht, diesen Symptomen eine spezifische Bedeutung für die Diagnose der Pankreasaffektion beizumessen. Zu diesen Symptomen gehören ungenügende Fettspaltung, ungenügende Verdauung der Eiweißsubstanzen, ungenügende Indikanausscheidung, Verringerung der Menge der Ätherschwefelsäuren, die Pentosurie, Maltosurie usw. Schließlich hat in der letzten Zeit die sogenannte pankreatische Reaktion von Camidge die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt, welche augenscheinlich allen Bedingungen der Spezifität entspricht; sie befindet sich aber noch im Stadium der Erforschung.

Bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse vermögen wir somit nicht immer über den Grad der Beteiligung des Pankreas an einem gewissen pathologischen Prozeß auf Grund einer pathologischen Abweichung seiner Funktion zu urteilen, und es bleibt uns ein anderer Weg übrig, nämlich der pathologisch-anatomische Weg, d. h. das Studium der Morphologie des Pankreas bei verschiedenen Erkrankungen des Organismus.

Tritt man dieser Aufgabe näher, so ist es am natürlichsten, vor allem auf die Veränderungen des Pankreas bei Erkrankungen der Leber, d. h. desjenigen Organes einzugehen, welches mit dem Pankreas in besonders engem physiologischen und anatomischen Zusammenhang steht. Von den Lebererkrankungen sind die Leberzirrhosen, speziell die atrophische, auf Störungen im Pfortadersystem beruhende Zirrhose das geeigneteste Objekt. Tatsächlich werden bei diesem Krankheitsprozeß bekanntlich pathologische Veränderungen in der Milz, im Magendarmtraktus, im Peritonäum, mit einem Worte, in allen Organen beobachtet, welche zum Pfortadersystem gehören. Ist dies aber der Fall, so müssen wir schon a priori erwarten, daß bei dieser Erkrankung auch das Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wird, da dasselbe doch gleichfalls zum Pfortadersystem gehört.

Ich möchte die Aufmerksamkeit der Leser nicht durch eine ausführliche Übersicht der Literatur ermüden, welche sich mit den Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhosen befaßt, und verweise diejenigen, die sich dafür besonders interessieren sollten,

auf meine Dissertation. Ich möchte mich nur auf diejenigen Schlüsse beschränken, zu denen die Übersicht der Literatur führt.

Sämtliche Autoren, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, stimmen nur in der allgemeinen These überein, daß bei Leberzirrhosen auch im Pankreas Erscheinungen von chronischer interstitieller Entzündung vorhanden sind. Hinsichtlich der näheren Natur dieser chronischen Pankreatitis (Sklerose oder Zirrhose des Pankreas, wie manche Autoren sagen) gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Während G. P. Rodionow und d'Amato vornehmlich Wucherung des interlobulären Bindegewebes hervorheben, weisen Pusinelli, Lefas, Guillaïn, Pirone, Klippel und Lefas, Lando und andere mit Nachdruck auf intralobuläre Sklerose hin. Schließlich hebt eine dritte Gruppe von Autoren, zu der Kasahara, Anschütz, Opie, Steinhaus, L. W. Ssobolew und nur teilweise Lando gehören, sowohl inter- wie auch intralobuläre Sklerose hervor. Die Frage des Alters dieses Bindegewebes wird gleichfalls verschiedentlich beantwortet. Rodionow, Kasahara, Steinhaus, Pirone und d'Amato haben nicht selten junges, zellenreiches, Klippel und Lefas dagegen in allen ihren Fällen vollkommen reifes Bindegewebe gefunden. Die vornehmliche Wucherung des Bindegewebes und deren Ausgangspunkt erblickten manche Autoren in der Umgebung der Blutgefäße (Dieckhoff, Lefas), andere in der Umgebung der Ausführungsgänge (Guillaïn, Pirone, Klippel und Lefas), dritte schließlich sowohl hier wie dort (Rodionow, Kasahara, Lando).

Indem sie den chronischen interstitiellen Prozeß im Pankreas mit den Veränderungen vergleichen, welche die zirrhotische Leber darbietet, machen Rodionow, Lefas und Pirone auf einen vollständigen Parallelismus in den Veränderungen der beiden Organe aufmerksam; demgegenüber heben Klippel, Lefas und Lando mit Nachdruck hervor, daß jeder Parallelismus fehle. Klob und Klippel und Lefas haben in den Blutgefäßen gar keine Veränderungen gefunden. Rodionow hat amyloide Degeneration beobachtet. Dieckhoff, Lefas und Steinhaus haben obliterierende Endarteriitis beobachtet; letzterer Autor hat außerdem noch die Neubildung von Kapillaren festgestellt.

Indem ich zur Betrachtung der Veränderungen von seiten des Parenchyms übergehe, möchte ich vor allem auf die Ausführungsgänge zurückkommen. Klob und Lefas fanden dieselben unverändert. Vermehrung der Ausführungsgänge haben Anschütz und Steinhaus beobachtet, Erweiterung derselben Lando festgestellt; schließlich ist bei L. W. Ssobolew, Pirone, Klippel und Lefas von Epitheldesquamation die Rede. Von seiten der Drüsenröhrchen wurden festgestellt: Atrophie (Dieckhoff, Ssobolew, Pusinelli, Steinhaus, Pirone), fettige Degeneration und Infiltration (Rodionow, Lefas, Ssobolew, d'Amato, Klippel und Lefas), pigmentöse Degeneration (Rodionow, Lefas) und schleimige Degeneration (Rodionow). Schließlich heben

Klippel und Lefas neben degenerativen Veränderungen der Drüsenröhrchen auch Hypertrophie derselben hervor. Die Langerhansschen Inseln boten nach Hansemann, Ssobolew, Steinhaus und Gutmann keine Veränderungen dar. Nicht selten fand man in deren Umgebung einen mehr oder minder dicken, bindegewebigen Ring (Dieckhoff, Ssobolew, d'Amato, Klippel und Lefas), wobei das Bindegewebe auch in das Innere des Inselchens hineinwucherte (Ssobolew, Pirone); Atrophie der Inseln sah Dieckhoff, hyaline Degeneration derselben Lando, fettige Degeneration Pirone, Klippel und Lefas, Carnot und Amet; Pigmentation wurde von Lefas notiert. Außerdem fanden Pirone und Sauerbeck in den Inselchen Blutergüsse, d'Amato, Klippel und Lefas machten auf Verdickung der Balken der Inselchen, Carnot und Amet auf Hypertrophie der letzteren aufmerksam.

Indem ich damit die Übersicht der Angaben der Literatur über die Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhosen beschließe, und nachdem ich auf die verschiedenen, sich widersprechenden Schlüsse mit Nachdruck hingewiesen habe, zu denen einzelne Autoren gelangt sind, kann ich nicht umhin, hervorzuheben, daß diese Frage des weiteren Studiums an einem möglichst großen Material noch benötigt, weil sämtliche Autoren, vielleicht Lando allein ausgenommen, über eine zu geringe Anzahl von Fällen verfügt haben. Die Übersicht der Literatur zeichnet uns auch diejenigen Fragen vor, die aufzuklären von Interesse wäre. Vor allem kommt die Frage in Betracht, inwiefern die von den Autoren bei Leberzirrhosen vorgefundenen Veränderungen des Pankreas gerade für diesen Krankheitsprozeß spezifisch sind. Wir müssen folglich sehen, ob und bei welchen anderen Krankheiten das Pankreas Veränderungen erleidet, die den oben beschriebenen analog sind, sowie ob und wodurch sie sich von den Veränderungen unterscheiden, die im Pankreas bei Leberzirrhose vor sich gehen. Ferner bleibt die Frage des Ausgangspunktes der Sklerose des Pankreas unaufgeklärt, weil manche Autoren dabei auf die Gefäße, andere auf die Ausführungsgänge hinweisen. Drittens ist festzustellen, ob die Veränderungen der Leber und des Pankreas sich zueinander in den Wechselbeziehungen der Koexistenz oder der Konsequenz befinden, d. h. ob sie gleichzeitig verlaufen oder einander vorangehen. Schließlich wäre es, wenn möglich, zu wünschen, daß die Pathogenese der in Rede stehenden pathologisch-anatomischen Veränderungen aufgeklärt würde.

Wenn wir uns der ersten der angedeuteten Fragen zuwenden, so müssen wir vor allem die verschiedenen Formen der interstitiellen chronischen Pankreatitiden einer näheren Betrachtung unterziehen. Durch die Arbeiten von Rodionow, Kasahara und anderen wurde festgestellt, daß bei allgemeinen chronischen Erkrankungen nicht selten Erscheinungen von interstitieller chronischer Entzündung auch im Pankreas vorhanden sind. Oser unterscheidet zwei Formen solcher Pankreatitiden, und zwar je nachdem, ob sich die Sklerose auf hämatogenem Wege entwickelt oder die Ausführungsgänge zum Ausgangspunkt hat. Erstere Form wird bei Syphilis, Tuberkulose und Arteriosklerose beobachtet, letztere bei Infektionen, welche vom Duodenum ausgehen. Schließlich hat Hansemann eine besondere Form von Pankreatitis bei Diabetes mellitus beschrieben, wobei er dieselbe als granuläre Atrophie bezeichnet hat, die er dem gleichnamigen Prozeß in den Nieren gegenüberstellt.

Ich möchte eine kurze Charakteristik der oben aufgezählten Pankreatitis-Modalitäten zu geben versuchen.

Die syphilitische interstitielle Pankreatitis ist durch Bildung von dicken, bindegewebigen Zügen charakterisiert, welche sowohl um, wie auch innerhalb der Lobuli liegen. Inmitten dieses Bindegewebes findet man in reichlicher Quantität Ansammlungen von jungen bindegewebigen Zellen: die Gefäße bieten an vielen Stellen Veränderungen dar, welche für obliterierende Endarteriitis charakteristisch sind, während das Drüsenparenchym sich im Zustande von Atrophie und Hypoplasie befindet.

Bei arteriosklerotischer Pankreatitis werden gleichfalls Veränderungen von seiten der Gefäße beobachtet, wobei aber das Bindegewebe reiferer Natur ist und längliche Kerne aufweist.

Bei tuberkulöser Sklerose des Pankreas sind Veränderungen von seiten der Gefäße meistens nicht vorhanden; vielmehr treten Erscheinungen von fettiger Degeneration und fettiger Infiltration von seiten des Parenchyms besonders scharf in den Vordergrund.

Die granuläre Atrophie nach Hansemann besteht in Wucherung des fibrösen Bindegewebes mit Schrumpfung desselben und Herden von rundzelliger Infiltration. Dieser Prozeß spielt sich sowohl um die Lobuli herum als auch interazinös ab und geht häufig mit einer Verdickung der Gefäßwandungen einher. Das Pankreas ist dabei durch entzündliche Kommissuren mit den umgebenden Organen verlötet, und das Bindegewebe wuchert aus den umgebenden Teilen in das Pankreas selbst hinein, so daß es schwerfällt, dasselbe abzupräparieren.

Schließlich ist die Pankreassklerose, welche von den Ausführungsgängen ihren Ausgang nimmt (Perisialangitis pancreatica) und gleichfalls nicht selten zur Schrumpfung der Drüse infolge bedeutender intralobulärer Wucherung des Bindegewebes führt, durch Veränderungen von seiten der Ausführungsgänge

charakterisiert, und zwar wird um dieselben herum besonders reichliche Wucherung von Bindegewebe wahrgenommen, während die Ausführungsgänge selbst bedeutend erweitert erscheinen und buchtenförmige Vorstülpungen aufweisen. Schließlich werden dabei sehr häufig zahlreiche neugebildete Gänge angetroffen.

Es versteht sich von selbst, daß die vorstehenden Beschreibungen der verschiedenen Pankreatitiden nichts mehr als Schemata darstellen, und daß man in Wirklichkeit selten den einen oder den anderen Typus von Pankreatitis in reiner Form antreffen kann; meistens werden verschiedene Kombinationen dieser Grundtypen beobachtet, die wahrscheinlich durch die Koexistenz mehrerer ätiologischer Momente bedingt sind.

Wenn wir nun zurückgehen und die soeben beschriebenen Pankreatitiden mit den Pankreassklerosen vergleichen, welche von den verschiedenen Autoren bei Leberzirrhosen gefunden worden sind, so muß man zugeben, daß es kein einziges Symptom gibt, welches ausschließlich der letzten Gruppe von Pankreatitiden zukäme. Ich möchte noch mehr sagen: die Pankreassklerosen bei Leberzirrhosen zeigen eine besondere Mannigfaltigkeit. Das Bindegewebe ist in denselben bald jung, bald reif; vornehmliche Wucherung desselben wird bald um die Lobuli herum, bald innerhalb derselben beobachtet; als Zentren der Neubildung von Bindegewebe erscheinen bald die Ausführungsgänge, bald die Blutgefäße. Es können somit einzelne Fälle von Pankreatitiden bei Leberzirrhose sich bald dem einen, bald dem anderen Typus der Sklerose nähern, die ich oben beschrieben habe.

Das charakteristischste Merkmal der Pankreatitiden bei Leberzirrhosen ist somit nach den Angaben der Literatur nur die Mannigfaltigkeit ihres pathologisch-anatomischen Bildes. Wodurch diese Mannigfaltigkeit bedingt ist, ob dieselbe in der Tat besteht oder nur zu bestehen scheint, indem sie in Wirklichkeit ein einförmiges, aber durch Nebeneinflüsse larviertes Bild darstellt, — auf alle diese Fragen werde ich im nachstehenden zu antworten suchen.

Das von mir untersuchte Material umfaßt 24 Fälle von Leberzirrhose, wobei die Zirrhose in 22 Fällen atrophischer und in 2 Fällen hypertrophischer Natur war. Von jedem Fall nahm ich einige Leberstückchen und mindestens drei Stückchen vom Pankreas (vom Kopf, vom Körper und vom Schwanz). Zur Fixation verwendete ich Alkohol, die Zenker- und die Flemmingsche Flüssigkeit und

10%ige Formalinlösung. Die Präparate wurden in Paraffin eingebettet, die Schnitte mit Hämalaun-Eosin nach den Methoden von van Gieson und Weigert, sowie nach der Methode von M i s l a w s k i (Safranin-Pikroindigokarmin) gefärbt.

Sämtliche von mir untersuchten Fälle von atrophischer Leberzirrhose habe ich übersichtshalber in 4 Gruppen eingeteilt. Bei dieser Einteilung ging ich vom Grade der Entwicklung des sklerotischen Prozesses in der Leber aus. Zu der ersten Gruppe habe ich diejenigen Fälle hinzugerechnet, in denen das interlobuläre Bindegewebe in der Leber am jüngsten war und fast ausschließlich aus lymphoiden Zellen und Fibroblasten bestand; zur zweiten Gruppe diejenigen, in denen das Alter des Bindegewebes schon höher war: neben Granulationselementen fand man in denselben auch reifes, faseriges Gewebe; zur dritten Gruppe habe ich die Fälle mit am weitesten fortgeschrittenem sklerotischem Prozeß hinzugezählt, wo das Bindegewebe hauptsächlich fibröser Natur war; schließlich sind in die vierte Gruppe diejenigen Fälle aufgenommen, in denen bei relativ unbedeutenden interstitiellen Veränderungen im Leberparenchym stark ausgesprochene Erscheinungen von Degeneration und Regeneration vorhanden waren. Es versteht sich von selbst, daß diese Gruppierung eine etwas künstliche ist, und daß sich zwischen den Repräsentanten der einen und der anderen Gruppe keine scharfe Grenze ziehen läßt.

Ich möchte davon Abstand nehmen, die Beschreibung der einzelnen Fälle mitzuteilen, und direkt zu den allgemeinen Schlüssen übergehen.

In der nachstehenden Tabelle sind sämtliche von mir wahrgenommenen Veränderungen im Pankreas in ihrer relativen Häufigkeit zusammengestellt. Fassen wir das gesamte von mir studierte Material näher ins Auge, so ergibt es sich, daß jeder neue Fall von Zirrhose mir in der ersten Zeit auch neue Veränderungen im Pankreas offenbarte. Das Bild wurde immer komplizierter und verwirrte durch seine Mannigfaltigkeit und Buntfarbigkeit. Aber nach und nach begannen in dem Maße, wie sich mir immer neue und neue mikroskopische Bilder entfalteten, manche Veränderungen sich immer häufiger und häufiger, andere im Gegenteil sehr selten zu wiederholen. Die ersteren hinterließen den Eindruck als konstante, die letzteren wurden als zufällige beiseite geschoben. Als das

Im Pankreas wahrgenommene Veränderungen	Nummern der Fälle von atrophischer Zirrhose																					
Drüsenröhren:																						
Atrophie derselben	—	2	3	—	5	6	7	—	9	10	—	12	—	14	—	16	17	18	—	20	21	22
Fettige Degeneration	—	2	—	4	—	—	—	8	—	10	11	—	—	14	—	—	17	18	19	—	21	—
Störung des azinösen Baues	—	2	—	4	—	—	7	—	—	—	—	12	—	14	—	—	17	18	—	—	21	22
Langerhansche Inseln:																						
Fettige Degeneration	—	2	—	4	5	—	—	—	—	—	—	—	—	14	—	16	17	18	—	—	21	22
Blutergüsse	1	—	—	—	—	—	—	—	10	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	—	—
Ausführungsgänge:																						
Desquamation des Epithels	1	2	3	4	—	6	7	—	9	10	11	12	—	14	—	16	17	18	19	20	21	22
Blutgefäße:																						
Erweiterung derselben	—	—	3	—	—	6	—	—	—	—	11	—	—	—	—	16	—	—	—	20	—	22
Verdickung ihrer Wandungen	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	11	—	—	—	—	16	—	—	—	—	—	—
Wucherung von Bindegewebe:																						
interlobuläre	—	2	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19	20	22
intraalbuläre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
periazinöse	—	2	3	4	5	6	—	8	—	—	—	—	—	14	—	16	17	18	—	20	21	22
perinsuläre	1	—	3	4	5	6	7	—	9	10	11	12	13	—	—	16	17	18	—	—	21	22
intrainsuläre	—	—	—	—	5	—	—	—	—	—	11	12	—	—	—	16	—	—	—	—	21	22
um die Ausführungsgänge herum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
um die Blutgefäße herum	—	2	—	—	5	—	7	—	—	—	11	—	13	14	—	16	—	18	19	—	—	—

Resultat dieses logischen Prozesses kristallisierten sich aus diesen mannigfaltigen Veränderungen im Pankreas diejenigen aus, die in sämtlichen Fällen vorhanden waren, und folglich als obligatorisch konstante Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhosen zu betrachten waren. Diejenigen Veränderungen, die in manchen Fällen vorkommen, in anderen fehlen, die also vorhanden sein können und nicht vorhanden sein können, müssen eigentlich als mehr oder minder zufällige, nebensächliche betrachtet werden.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß das Vorhandensein von intra-lobulärer Sklerose in sämtlichen 22 Fällen (100%), vornehmliche Wucherung von Bindegewebe um die Ausführungsgänge herum in 21 Fällen (95%), Epitheldesquamation in denselben in 18 Fällen (81,4%) zu beobachten waren. Demgegenüber wurden interlobuläre Sklerose nur in 6 Fällen (26,3%), Wucherung von Bindegewebe um die Blutgefäße herum nur in 9 Fällen (40%) und Verdickung der Gefäßwandungen nur in 3 Fällen (13,2%) beobachtet. Die Drüsenröhrchen waren in 15 Fällen (69,9%) atrophisch; fettige Degeneration in denselben wurde gleichfalls in 15 Fällen konstatiert, während fettige Degeneration in den Langerhansschen Inseln in 10 Fällen (46%) beobachtet wurde. Störung des azinösen Baues des Drüsenparenchyms verschiedenen Grades wurde in 9 Fällen (40%), Blutergüsse in den Langerhansschen Inseln in 4 Fällen (19%) gefunden.

Daraus ergibt sich:

1. Die Hauptveränderung des Pankreas bei atrophischer Leberzirrhose ist intra-lobuläre Sklerose des Pankreas, welche in verschiedenem Grade ausgebildet ist.

2. Den Ausgangspunkt dieser Sklerose bilden in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle die Ausführungsgänge, deren Epithelüberzug Kontinuitätstrennungen aufweist (desquamiert) oder pathologisch verändert ist.

Der Grad der intralobulären Wucherung des Bindegewebes ist in den einzelnen Fällen verschieden. Sie kann entweder ganze Gruppen von Drüsenröhrchen umfassen oder nur einzelne Azini umgeben, wobei sie bisweilen zur Auseinanderdrängung derselben und

zur Störung des azinösen Baues der Drüse führen kann. Das gleiche Verhalten zeigt das neugebildete Bindegewebe den Langerhanschen Inseln gegenüber. Die intralobuläre Sklerose kann somit in einzelnen Fällen interazinös, paraazinös, intraazinös, periinsulär und intrainsulär sein. Die Veränderungen des Pankreasparenchyms hängen natürlich vom Grade der Wucherung des Bindegewebes ab. Die häufigsten Veränderungen desselben sind Atrophie, fettige Degeneration; außerdem ist als besondere Veränderung der Drüsenelemente auch die Störung des azinösen Baues der Drüse zu betrachten, bei der einzelne Zellelemente die Eigenschaften einbüßen, welche den sekretorischen Zellen zukommen, und sich dem Aussehen nach den Zellen der Langerhanschen Inseln nähern. Letztere stellen die widerstandsfähigsten Elemente des Parenchyms dar, und die Veränderungen derselben gehen nur auf fettige Degeneration hinaus, welche bisweilen stärker ausgebildet ist als in den azinösen Zellen. Nur selten wurden in den Langerhanschen Inseln Blutergüsse angetroffen, welche die Balken der Insularzellen zerstörten, wobei letztere inmitten des ausgeflossenen Blutes frei lagen. Bisweilen wurde an Stelle des stattgehabten Blutergusses Bildung von jungem Bindegewebe beobachtet. Es muß dabei hervorgehoben werden, daß Veränderungen nur in einzelnen Inseln vorhanden waren, während die Mehrzahl der Inseln vollständig normal erschien.

Die Gegenüberstellung aller dieser Veränderungen des Pankreas mit den Veränderungen in der Leber brachte mich zu dem Schlusse, daß, während das Bindegewebe in der Leber vom jungen Granulationsgewebe bis zum reifen fibrösen Gewebe verschiedene Reifegrade darbietet, das Bindegewebe im Pankreas in allen Fällen vornehmlich reif ist, und daß die Veränderungen im Pankreas somit augenscheinlich denjenigen in der Leber vorangehen.

Ferner ergibt es sich, daß es hinsichtlich der Ausgeprägtheit der pathologischen Prozesse in beiden Organen einen strengen Parallelismus nicht gibt. Die stärksten Veränderungen im Pankreas fand ich in Fällen von Leberzirrhose von mittlerem Reifegrade; in Fällen, in denen der Prozeß besonders stark ausgebildet war, waren die Veränderungen im Pankreas dagegen weniger intensiv. Ob nicht diese paradoxe Erscheinung dadurch bedingt ist, daß nur diejenigen Patienten so weit fortgeschrittene Veränderungen in der

Leber erleben, bei denen das Pankreas relativ wenig verändert war? Diejenigen Zirrhotiker aber, bei denen das Pankreas stark gelitten hat, gehen früher zugrunde, als sich bei ihnen schwere Veränderungen in der Leber entwickeln können, weil die Ernährung der Kranken in diesen Fällen rascher und tiefer gestört wird.

Indem ich zur Übersicht der Veränderungen im Pankreas bei hypertrophischer Leberzirrhose übergehe, möchte ich hervorheben, daß in meinen beiden Fällen auch intralobuläre Sklerose des Pankreas vorhanden war, wobei der Ausgangspunkt derselben die Ausführungsgänge waren, deren Epithel sich stellenweise abgelöst hatte, stellenweise schleimig degeneriert war. Die Veränderungen haben sich somit als mit denjenigen vollkommen identisch erwiesen, die ich auch bei atrophischer Leberzirrhose fand.

Eine gemeinsame Veränderung des Pankreas, die in meinen sämtlichen 24 Fällen von Leberzirrhose ohne Ausnahme vorkommt, ist somit die vornehmliche Beteiligung der Ausführungsgänge am Krankheitsprozeß, wobei die Ausführungsgänge den Ausgangspunkt der Wucherung des Bindegewebes im Pankreas bilden. Es können somit die Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhosen mit dem Terminus „*Perisialangitis pancreatica chronica*“ bezeichnet werden.

Nun entsteht natürlich die Frage, welcher Art die Pathogenese der soeben beschriebenen Veränderung des Pankreas ist.

Da ich in meinen sämtlichen Fällen von Leberzirrhose interstitielle Veränderungen auch im Pankreas fand, so erscheint die Annahme durchaus plausibel, daß das sklerogene Agens für diese beiden Organe gemeinsamen Ursprungs sein müsse. Da ferner bei atrophischer Leberzirrhose die Wucherung von Bindegewebe in der Leber in der Umgebung der kleinen Äste der Pfortader, bei hypertrophischer Leberzirrhose aber — dem Verlauf der Gallenkanälchen entlang beobachtet wird, so folgt daraus, daß man das sklerogene Agens dort suchen muß, woher das Blut der Pfortader stammt, und wohin die Ausführungsgänge des Pankreas und die Gallenwege münden, d. h. im Darmkanal. Man muß also annehmen, daß das schädliche Agens in die Leber durch die Pfortader (bei atrophischer Zirrhose) oder durch die Gallenwege (bei hypertrophischer Zirrhose) gelangt und in das Pankreas durch seine Ausführ-

ungsgänge hinaufsteigt. Zugunsten der ascendierenden Affektion der Ausführungsgänge des Pankreas spricht auch die Tatsache, daß ich Veränderungen in den größeren Ausführungsgängen fand, während die kleineren und kleinsten meistens keine Abweichungen von der Norm darboten. Nehmen wir aber das Vorhandensein eines ascendierenden Katarrhs der pankreatischen Ausführungsgänge an, so müssen wir eo ipso annehmen, daß demselben katarrhalischer Zustand des Darmes, speziell des Duodenum vorangeht, woher derselbe per continuitatem auch auf den Ductus Wirsungianus übergeht.

Indem ich mich meinem Material zuwende, möchte ich hervorheben, daß in 15 von 22 Fällen die Epikrisen, die, nebenbei gesagt, häufig sehr unvollständig sind, Hinweise auf Veränderungen von seiten des Magendarmkanals enthalten, welche meistens mit dem Terminus „chronische Gastroenterocolitis“ belegt sind. Chronischer Katarrh des Magendarmtraktes war somit mindestens in zwei Dritteln meiner sämtlichen Fälle vorhanden.

Die Mehrzahl der Autoren betrachtet die Veränderungen im Darm bei Leberzirrhosen als sekundäre, nämlich als Folge von Blutstauung im Pfortadersystem und folglich auch in den Darmgefäßen. Manche Autoren (Thierfelder, Minkowski u. a.) betrachten einen Teil dieser Veränderungen auch als selbständige, primäre und führen sie auf dieselben schädlichen Faktoren zurück, durch welche die Leberzirrhose hervorgerufen wurde (Alkohol, Gewürze, infektiöse und toxische Momente).

Wenn wir die Symptomatologie der Leberzirrhose näher ins Auge fassen, so sehen wir, daß als erste Krankheitssymptome, welche dem Auftreten der Grundsymptome der Zirrhose lange vorangehen, nicht selten Erscheinungen von seiten des Magendarmtraktes fungieren: mangelhafter Appetit, belegte Zunge, Aufstoßen, Sodbrennen, Gefühl von Druck im Epigastrium nach der Nahrungsaufnahme, Auftreibung der Gedärme, Diarrhöen, welche mit Obstipation abwechseln. Wenn man diese klinische Tatsache den Befunden der pathologischen Anatomie gegenüberstellt, so muß man zugeben, daß die chronische Gastroenteritis bei Zirrhotikern wenigstens in manchen Fällen früheren Ursprungs ist und bisweilen der Entwicklung von Stauungserscheinungen in den Ästen der Pfortader lange vorangeht.

Die Tatsachen, welche sich aus dieser Arbeit ergeben, bringen mich somit zu der enterogenen Theorie der Entstehung der Leberzirrhose. Vom Standpunkte dieser Theorie lege ich mir den Verlauf des pathologischen Prozesses folgendermaßen zurecht: Das erste Krankheitsstadium ist der chronische Magendarmkatarrh. Der entzündliche Prozeß geht von der Schleimhaut des Duodenums auf den Hauptausführungsgang des Pankreas über und breitet sich von hier den Ästen des Ausführungsganges entlang weiter aus. Von der Schleimhaut der Ausführungsgänge geht die Entzündung auf die Submukosa über, was Wucherung von Bindegewebe in der Umgebung der Ausführungsgänge zur Folge hat, die ihrerseits schließlich zur intralobulären Sklerose der Drüse führt. Zu gleicher Zeit entwickeln sich im Magendarmkanal infolge der Störung seiner motorischen und sklerotischen Funktion schädliche Gärungs- und Fäulnisprodukte (flüchtige Fettsäuren, Aldehyde, Phenol, Skatol, Indol usw.), welche mit dem Blute der Pfortader in die Leber gebracht werden, und welche in der letzteren Vermehrung des periportalen Bindegewebes, d. h. Erscheinungen von atrophischer Zirrhose bewirken. In einer anderen Reihe von Fällen breitet sich der chronische Katarrh des Magendarmtraktes auf die Gallenwege aus und bewirkt hier ascendierende Angiocholangitis, Periangiocholangitis und die übrigen Erscheinungen von hypertrophischer Leberzirrhose.

Die Frage, warum die Leberzirrhose sich in manchen Fällen auf hämatogenem Wege, in anderen den Gallengängen entlang entwickelt, bleibt offen. Sofern man nach dem Alter des Bindegewebes urteilen darf, scheint das Pankreas in den Krankheitsprozeß früher als die Leber hineingezogen zu werden. Die Mannigfaltigkeit der histologischen Bilder der Veränderungen in den beiden Organen hängt bei zirrhotischer Affektion derselben von der verschiedenen Intensität der pathologischen Veränderungen in diesen Drüsen und von der Mitwirkung anderer ätiologischer Momente ab. Weitere Begründungen dieser Hypothese ergeben sich aus der experimentellen Erzeugung von Leberzirrhose, von der im nachstehenden Kapitel die Rede ist.

Experimenteller Teil.

Im pathologisch-anatomischen Teile dieser Arbeit habe ich dargetan, daß die Veränderungen des Pankreas, die sich in sämt-

lichen Fällen von Leberzirrhose, und zwar sowohl atrophischer wie hypertrophischer, konstant wiederholen, auf vornehmliche Beteiligung der Ausführungsgänge am Krankheitsprozeß hinausgehen. Diese Beteiligung äußert sich durch desquamativen Katarrh des Deckepithels der Ausführungsgänge und durch Wucherung von Bindegewebe in der Umgebung der Ausführungsgänge, die zum Ausgangspunkt von Drüsensklerose werden.

Ferner haben wir bei dem Vergleich der Veränderungen des Pankreas mit denjenigen der Leber anerkennen müssen, daß das Alter des Bindegewebes im Pankreas höher ist als dasjenige des Bindegewebes in der Leber, und daß der interstitielle Prozeß im Pankreas demjenigen in der Leber entweder voran- oder parallel geht, jedenfalls nicht folgt.

Aus der Tatsache, daß Veränderungen häufig nur in den größeren Ausführungsgängen wahrgenommen werden, während die kleineren und kleinsten meistens Abweichungen von der Norm nicht darbieten, mußte man schließen, daß die Ausführungsgänge in aufsteigender Richtung erkranken, und daß der Katarrh der Ausführungsgänge höchstwahrscheinlich die Folge eines Darmkatarrhs ist.

Wir wollen uns nun den Ergebnissen der experimentellen Pathologie, den Versuchen, bei Tieren künstlich per os Leberzirrhose zu erzeugen, zuwenden. Eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur dieser Frage ist in den Übersichten von van Heukelom und Ioannowics enthalten, auf welche ich die Leser verweise. Meinerseits werde ich nur auf diejenigen Arbeiten eingehen, die zur Aufklärung der Ätiologie dieses Krankheitsprozesses beim Menschen beitragen.

Da man die häufigste Ursache der Leberzirrhose im Alkoholismus erblickt, so lag es an der Hand, zur Erzeugung von experimenteller Leberzirrhose bei Tieren vor allem zu diesem Agens zu greifen.

So haben Dujardin-Beaumetz und Audigé drei Jahre lang Schweinen täglich verschiedene Alkoholsorten (Methylalkohol, Absinth usw.) verabreicht. Die bei diesen Tieren vorgefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen bestanden in entzündlicher Hyperämie des Verdauungskanal und der Leber; Erscheinungen von Zirrhose wurden in der letzteren jedoch nicht vorgefunden.

Strauss und Blocq haben ihre Experimente an Kaninchen angestellt. Sie führten denselben mittels Sonde in den Magen täglich eine Mischung

aus gleichen Volumteilen absoluten Alkohols sowie Äthyl- und Amylalkohols in der dreifachen Volummenge Wasser ein. Die tägliche Dosis des eingeführten absoluten Alkohols betrug ungefähr 10 g. Der größte Teil der Versuchstiere ging innerhalb der ersten Monate zugrunde. Von den Tieren, welche die ersten Monate überlebt haben, wurden drei im 3. bis 4. Monate der Alkoholisation, das eine im 7., das andere im 12. Monate getötet. Die Experimente haben nun folgende Resultate ergeben: Die Leberveränderungen werden vom 3. bis 4. Alkoholisationsmonate bemerkbar. Sie beginnen in den interlobulären Zwischenräumen in Form von reichlicher Embryonalzelleninfiltration im Bindegewebe, welches die Ästchen der Pfortader und die Gallengänge umgibt. Im weiteren Verlauf dehnt sich diese Infiltration über den ganzen interlobulären Raum aus, so daß gegen den 7. Alkoholisationsmonat der größte Teil der Lobuli schon von allen Seiten mit Embryonalzellen umgeben erscheint. Diese Veränderungen bleiben selbst bei Tieren, die ein Jahr lang alkoholisiert wurden, ausschließlich embryonaler Natur und zeigen auch nicht die geringste Neigung zu fibröser Metamorphose.

Die Veränderungen in der Leber sind somit streng systematischer Natur, indem sie in der Umgebung der Verästelungen der Pfortader lokalisiert sind. Auffallend ist das vollständige Fehlen von Veränderungen in der Umgebung der Zentralvenen. Das Leberparenchym wird dabei auch nicht im geringsten in Mitleidenschaft gezogen. Die Leberzellen zeigen ihre gewöhnliche Anordnung und sind weder mit Fett noch mit Pigment infiltriert.

Also, schließen Strauss und Blocq, stellen die Veränderungen der Leber beginnende anulläre, peri- und monolobuläre Zirrhose dar.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß der Magen dabei stark ausgebildeten chronischen Katarrh zeigte.

Afanassjew experimentierte an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen, indem er sie mit reinem 96 prozentigen Methylalkohol, bisweilen unter Zusatz von Amylalkohol vergiftete. Die besten Resultate wurden bei den Kaninchen erzielt. Die Dauer der Experimente schwankte zwischen 1 Tage und 4 Monaten. In sämtlichen Fällen fand man in der Leber fettige Infiltration und fettige Degeneration. Diese Veränderungen waren in den Sternzellen am intensivsten ausgebildet, deren Protoplasma durchweg mit Fetttropfen überfüllt war. Fettkörnchen waren auch im Protoplasma der Endothelzellen der Leberkapillare und in den weißen Blutkörperchen innerhalb der Lebergefaße sowie in den perivaskulären Räumen, welche die Kapillaren der Lobuli umgeben, vorhanden.

In den Leberzellen war von der fettigen Degeneration und Infiltration fast ausschließlich die Peripherie der Lobuli in der Richtung der Verästelungen der Pfortader betroffen.

Der Grad der Fettablagerung wächst je nach der Dauer des Experiments und nach dem Zusatz von Amylalkohol.

Bei Hunden, Meerschweinchen und Mäusen waren Erscheinungen von interstitieller Entzündung überhaupt nicht vorhanden. Bei Kaninchen fand man bei sehr langer Alkoholisation Ansammlung von lymphoiden Elementen

um die Gallengänge herum. Letzteren Umstand führt Afansajew auf den Einfluß der toxischen Produkte der Alkoholoxydation zurück, welche durch die Gallengänge ausgeschieden werden und dabei die Wandungen der letzteren reizen.

Die unmittelbare Einführung von Alkohol in die Äste der Pfortader, an jungen Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt, erzeugte bei der einen Tierserie Herde von parenchymatöser und fettiger Degeneration, bei der andern nekrotische Herde mit nachfolgender Bildung von narbigem Gewebe an deren Stelle.

Strassmann, Kahlden, Maeret et Combemale, Toldo, die an verschiedenen Tieren Experimente angestellt hatten, sind gleichfalls zu dem Schlusse gelangt, daß selbst andauernde Intoxikation mit Alkohol (Methyl- und Äthylalkohol) fettige Degeneration des Nierenparenchyms zur Folge hat, ohne auch nur die Anfangsstadien von Leberzirrhose hervorzu-rufen.

Kulbin vergiftete Kaninchen, Katzen und Mäuse mit Methylalkohol, Fuselöl sowie mit einer Mischung dieser beiden. Er fand dabei in der Leber Erscheinungen von albuminoider und fettiger Degeneration sowie von fettiger Infiltration. Die bezüglichen Ausführungen Kulbins lauten: „Außer trüber Schwellung und Körnung zeigten die Zellen in manchen Fällen Vakuolisation, in andern netzartige Auflockerung. Viele von diesen Zellen waren nekrotisiert, wobei sich die Nekrose hauptsächlich nach vorangehender Degeneration der Zellen in der geschilderten Weise entwickelt hatte. Es kamen jedoch auch Zellen oder Zellengruppen vor, welche zwar gleichfalls nekrotisiert waren, jedoch keine bemerkbaren Veränderungen in der Struktur des Protoplasmas darboten. Ferner begegnete man Zellen, welche einfache Atrophie erlitten hatten.

Sämtliche Veränderungen der Leberzellen waren am intensivsten in den peripherischen Teilen der Lobuli in der Nähe der Äste der Pfortader ausgebildet, das heißt an derjenigen Stelle, wo mutmaßlich die engste Berührung des Alkohols mit den Leberelementen stattfindet. Am intensivsten waren die Zellen verändert, welche unmittelbar an den Wandungen der Pfortaderäste an denjenigen Stellen lagen, wo Schwellung des Endothels und Ablösung desselben zu sehen waren. Bisweilen war von denselben parenchymatösen Veränderungen nur ein Teil des Protoplasmas der Leberzellen betroffen, während der übrige Teil wenig verändert erschien.

Die Neubildung von Bindegewebe in der Leber ging folgendermaßen vor sich. Einzelne Leberzellen, welche an den Wandungen der Pfortaderäste lagen, haben sämtliche oben aufgezählten parenchymatösen Veränderungen durchgemacht, wobei sich diese Veränderungen in denselben weit rascher und intensiver entwickelten als in den übrigen Leberelementen. Mit dem Fortschreiten der Protoplasma-veränderungen büßte der Kern seine Aufnahmefähigkeit für Farbe ein, und von der früheren Zelle blieb nur ein durchsichtiges, grünes Gerüst zurück, welches die Form der Zelle behielt; um die auf diese Weise der Zerstörung anheimfallende Leberzelle traten junge bindegewebige Elemente auf, welche immer mehr und mehr an Zahl zunahmen und schließlich die Zelle mit einem

vollen Ring umfaßten, sich um dieselbe in mehreren Schichten legend und bisweilen in das Protoplasma der Zelle selbst eindringend. Im Infiltrat, welches auf diese Weise die Zelle umfaßte, entwickelten sich junge, bindegewebige Fasern. Das auf diese Weise der Zerstörung anheimfallende Leberelement erschien somit als Zentrum, um welches herum Neubildung von Bindegewebe vor sich ging.

Bisweilen bestand das Ausgangszentrum der interstitiellen Hepatitis aus mehreren nebeneinander liegenden Leberelementen. In diesem Falle fällt eine Gruppe aus zwei, vier und mehr Elementen gleichzeitig der Zerstörung anheim, wobei die Grenzen derselben allmählich konfluieren, und schließlich verwandelt sich eine solche Gruppe zu einem diffusen, durchsichtigen, mit Fett durchtränkten rundlichen Gebilde, welches grünlich gefärbt erscheint. Um eine solche Gruppe herum findet gleichfalls Neubildung von Bindegewebe in der bereits geschilderten Weise statt.

Indem es sich an den Ecken der Lobuli herdweise ablagert, schickt das Bindegewebe Fortsätze aus, welche den Fortsätzen der andern an den übrigen Winkeln der Lobuli gelagerten Herde entgegenlaufen. Diese Fortsätze begegnen sich zuweilen, und auf diese Weise entsteht ein Bogen aus Infiltrat und jungen, bindegewebigen Fasern, welche einen Teil der Zirkumferenz des Lobulus umfassen. Dieser Bogen hat nirgends den ganzen Lobulus umfaßt, das heißt keinen vollständigen Ring gebildet und nicht einmal die größte Zirkumferenz der Lobuli umspannen.

Auf diese Weise ist ein Prozeß mit dem Charakter von beginnender monolobulärer interstitieller Hepatitis entstanden."

Ich habe mit Absicht Kulbin im Wortlaut zitiert, damit dem Leser klar wird, daß die von diesem Autor erzielte Wucherung von Bindegewebe in der Leber sekundärer Natur war, indem sie sich unmittelbar nach dem Zugrundegehen des Parenchyms einstellte, und daß dieser Prozeß jedenfalls nur eine oberflächliche äußere Ähnlichkeit mit der Leberzirrhose des Menschen hat.

Aus allen im vorstehenden zitierten Arbeiten kann nur der eine Schluß gezogen werden, nämlich, daß der Alkohol ein protoplasmatisches Gift ist, welches fettige Degeneration der Zellen erzeugt, und daß er an und für sich eine sklerogene Wirkung nicht besitzt.

Etwas abweichend sind nur die Schlüsse von Strauss und Bloch, jedoch ging bei diesen Autoren die Entwicklung von Bindegewebe nicht über rundzellige Infiltration hinaus, trotzdem ihre Experimente von ziemlich großer Dauer waren. Der von diesen Autoren angegebene normale Zustand des Leberparenchyms scheint mir vollkommen unverständlich, weil man den dystrophischen Einfluß des Alkohols auf die Zellen sämtlicher Gewebe als unumstößlich festgestellte Tatsache betrachten muß (Magnan, Ruge, Pupier, Lafitte u. a.).

Der Mißerfolg der Versuche, bei Tieren Leberzirrhose durch

experimentellen Alkoholismus zu erzeugen, konnte natürlich nicht umhin, einen gewissen Zweifel darüber aufkommen zu lassen, ob der Alkohol als solcher in der Tat als ätiologischer Faktor für die Leberzirrhose in Betracht komme.

Das Fahren nach der wahren Ursache der in Rede stehenden Erkrankung mußte natürlich vor allem das Augenmerk auf den Magendarmkanal richten.

Boix hat unter dem Namen „le foie des dyspeptiques“ eine besondere Form von Leberzirrhose, welche bei an Magendarmkatarrh leidenden Personen vorkommt, beschrieben und betrachtet denselben als die wahre Ursache der Zirrhose.

Die Produkte der im erkrankten Darm stattfindenden abnormen Gärungsprozesse (besonders flüchtige Fettsäuren, Buttersäure, Essigsäure usw.), welche mit dem Blut der Pfortader in die Leber gelangen, bewirken in derselben, wie Boix annimmt, Wucherung von Bindegewebe in den portobiliären Räumen.

Um auf experimentellem Wege die Richtigkeit seiner Hypothese zu prüfen, hat Boix eine Reihe von Experimenten an Kaninchen angestellt, welche er während einer längeren Zeit (1 Jahr und darüber) mit verschiedenen Fettsäuren (Butter-, Milch-, Valeriana-, Essig-, Olein-, Palmitin-, Margarinsäure und andern Substanzen), welche sich im Darmkanal bei Gärung des Darminhalts bilden (Azeton, Aldehyd), vergiftete. Alle diese Ingredientien verfütterte er den Tieren entweder per se oder in Mischung mit Alkohol.

Er hat im ganzen 60 Versuche vorgenommen, von denen 44 von Erfolg gekrönt waren: es entstanden in der Leber Erscheinungen von beginnender Zirrhose.

Von allen Substanzen haben Essig- und Buttersäure die besten Resultate ergeben. Erstere besitzt von allen Säuren die größte sklerogene Wirkung: während man Buttersäure 3 Monate lang geben mußte, um ein gewisses Resultat zu erzielen, bewirkte Essigsäure gleich stark ausgebildete sklerotische Veränderungen in 36 Tagen.

Die Resultate des einen seiner Versuche illustriert Boix durch zwei Zeichnungen. Auf der ersten Zeichnung ist die Leber bei geringer Vergrößerung dargestellt. Sie ist infolge von Wucherung neugebildeten Bindegewebes in ihrem Bau vollständig verändert. Letzteres nimmt im allgemeinen eine größere Fläche ein als das Leberparenchym. Die Zirrhose ist von ausschließlich portobiliärer Natur; in der Umgebung der Zentralvene ist Bindegewebe nicht zu sehen. Die sklerotischen Plaques vereinigen sich miteinander und zeigen Neigung, die einzelnen Lobuli der Leber voneinander vollständig zu trennen. Eine solche Isolation der Lobuli ist im unteren Teile der Zeichnung besonders deutlich zu sehen.

Auf der zweiten Abbildung ist ein Teil des vorigen Präparates bei stärkerer Vergrößerung dargestellt. Man sieht einen sklerosierten, portobiliären Raum, der aus reifem, mit embryonalen Elementen infiltriertem Bindegewebe besteht; inmitten dieses Gewebes liegen neugebildete Gallengänge. Im Zentrum des Gesichtsfeldes nimmt man ein Inselchen von Leberzellen wahr, welches von allen Seiten von Bindegewebe umgeben ist.

Diese Veränderungen in der Leber wurden bei einem Kaninchen festgestellt, welches 3 Monate lang mit Buttersäure intoxiziert wurde, die in einer Quantität von 0,5 bis 2,0 der Futterkleie beigemengt wurde. Bei den Experimenten, wo die Kaninchen gleichzeitig mit der Säure auch Alkohol bekamen, erreichten die interstitiellen Veränderungen in der Leber niemals die Intensität wie in den Fällen, in denen Säure allein verfüttert wurde; im Gegenteil, das Parenchym wurde meistens stärker in Mitleidenschaft gezogen, wobei es Erscheinungen von fettiger Degeneration zeigte.

Auf Grund seiner Untersuchungen gelangt Boix zu dem Schlusse, daß der Alkohol allein an und für sich kein Faktor der Leberzirrhose sei, und daß man als sklerogene Faktoren mit größerem Recht die Gärungsprodukte gastrointestinalen Ursprungs betrachten kann, während der Alkohol nur die Vitalität der Leberzellen schwächt. „L'alcool est donc toxique mais non irritant.“ Die Experimente von Boix wurden mit dem gleichen Erfolg von Josselin de Jong wiederholt.

Krawkow führte 1½ bis 3 Monate lang Hühnern mittels Sonde faulende Bouillon oder faulenden Fleischaufguß in den Magen ein und erzielte auf diese Weise deutliche Leberzirrhose atrophischen Typus'. Stark ausgebildete interstitielle Veränderungen fanden sich zugleich auch in der Milz, bisweilen auch in den Nieren. Von diesen Versuchen ausgehend, glaubt Krawkow annehmen zu können, daß die Rolle des Alkohols in der Ätiologie der Leberzirrhose darauf hinauskomme, daß er einen katarrhalischen Zustand des Magendarmkanals erzeugt und dadurch eine abnorme Absorption von Fäulnis- und andern Produkten bedingt, welche letztere schon die Zirrhose erzeugen.

van Heukelom kommt auf Grund dieses kritischen Studiums der Literatur der Leberzirrhose gleichfalls zu dem Schlusse, daß der Alkohol an und für sich Leberzirrhose nicht zu erzeugen vermöge. Permanente Einnahmen von Alkohol in Mischung mit niederen Äthern und Estern bewirken beim Säuger einen chronischen Magenkatarrh. Im krankhaft veränderten Magen können abnorme Gärungsprozesse vor sich gehen, welche die Bildung von Gärungsprodukten, das heißt von niederen Fettsäuren, zur Folge haben. Die Absorption dieser Substanzen kann bei dazu prädisponierten Individuen Leberzirrhose erzeugen.

Rovighi behauptet, daß es eine ganze Reihe von Hepatitiden gibt, welche in pathologisch-anatomischer Beziehung sich von den alkoholischen Hepatitiden in keiner Weise unterscheiden, welche aber ihre Entstehung andauernden Darmstörungen verdanken. In der Klinik zu Bologna hat er sechs ähnliche Erkrankungen beobachtet. Ferner bewirkte er bei Tieren durch Einführung von Giften der Darmfäulnis, wie Skatol, Indol, Phenol, Zerstörung

der roten Blutkörperchen mit nachfolgender Urobilinurie. Als phlogistische Faktoren wirkten für die Leber sowohl diese Gifte, die in die Leber durch die Pfortader gelangen, selbst, sowie die durch dieselben bewirkte Hämolyse.

Bei leichten Formen von Darmintoxikation werden in der Leber nur Stauungserscheinungen beobachtet. Bei schweren und andauernden Intoxikationen erinnern die Veränderungen der Leber an das Bild der Alkoholzirrrose.

Inghilleri ist es gleichfalls gelungen, zirrhotische Veränderungen dadurch zu erzielen, daß er den Versuchstieren den Mageninhalt von Personen verfütterte, welche an Magenerweiterung und Leberzirrhose litten. Nach Ansicht dieses Autors sind die wahre Ursache der Leberzirrhose die Störungen der Magendarmverdauung, welche sowohl durch Alkohol wie auch durch andere Faktoren bedingt sein können.

Zu analogen Schlüssen gelangen auch Bonini und Nesbith.

Trotz der so einmütigen Anerkennung der Magendarmintoxikation als ätiologisches Moment der Leberzirrhose, trotz einer Reihe erfolgreicher Experimente haben manche Autoren, welche die Experimente von Boix nachprüften, negative Resultate erzielt.

So hat Jannovics Kaninchen Butter und Essigsäure verfüttert, ohne die Befunde des französischen Autors bestätigen zu können, trotzdem seine Versuche ziemlich lange fortgesetzt wurden. Außer der sehr geringfügigen Infiltration des periportalcn Bindegewebes konnte er nirgends eine einigermaßen bedeutende Vermehrung des Bindegewebes konstatieren. Es fehlten auch Symptome von schwerer Degeneration der Leberzellen.

d'Amato fand bei längerer Fütterung von Hunden und Kaninchen mit den Produkten von faulendem Fleisch in der Leber mehr oder minder schwere Veränderungen (Hyperämie, Blutergüsse, Nekrose, Fettdegeneration, unbedeutende Wucherung von Bindegewebe). Jedoch hatten diese Veränderungen mit der Leberzirrhose des Menschen gar keine Ähnlichkeit.

Ferner fand derselbe Autor bei Tieren, welchen er 6 Monate lang Butter-säure verfütterte, sehr stark ausgesprochene parenchymatöse und schwächere interstitielle Veränderungen (rundzellige Infiltration in der Glissonschen Kapsel).

Auf Grund der negativen Resultate seiner Experimente steht er der Frage der dyspeptischen Leberzirrhose skeptisch gegenüber.

Immerhin können die negativen Befunde dieser beiden Autoren die Reihe der positiven Tatsachen, welche von einer großen Anzahl von Forschern festgestellt sind, keineswegs widerlegen. Der Mißerfolg der einen und der Erfolg der anderen Autoren waren augenscheinlich durch irgendwelche unbedeutende und schwer auffindbare Besonderheiten der Versuchstechnik, durch die Individualität des Tieres und auch durch die Höhe der Dosis bedingt. Für die Entwicklung eines jeden pathologischen Zustandes sind zwei Momente

erforderlich, und zwar 1. das Vorhandensein eines schädlichen Agens und 2. das Vorhandensein eines günstigen Bodens.

Da nicht jeder Alkoholiker und nicht jeder Dyspeptiker an Leberzirrhose erkrankt, so kann man auch nicht verlangen, daß die Leber eines Kaninchens auf Schädlichkeiten unbedingt stets mit zirrhotischen Veränderungen reagiere. Für uns ist schon die Tatsache von Wichtigkeit, daß die Kaninchenleber in manchen Fällen in dieser Weise tatsächlich reagiert.

Die Resultate, welche in dieser Richtung schon von vielen Forschern erzielt worden sind, haben auch mich veranlaßt, bei meinen Versuchen, Leberzirrhose bei Tieren künstlich zu erzeugen, den von Boix angegebenen Weg zu gehen.

Der Hauptzweck meiner Experimente bestand darin, bei Tieren, wenn auch nur die Anfangsstadien von Leberzirrhose künstlich zu erzeugen, die begleitenden Veränderungen des Pankreas zu studieren und diese experimentellen Erhebungen den im vorstehenden Kapitel angegebenen pathologisch-anatomischen Tatsachen gegenüberzustellen.

Über die Veränderungen des Pankreas bei experimenteller Zirrhose sind in der Literatur nur sehr spärliche Angaben vorhanden.

So sagt Kulbin in seiner sich mit dem experimentellen Alkoholismus befassenden Dissertation, daß er im Pankreas bedeutende Veränderungen nicht konstatiert hat, höchstens bisweilen Hyperämie. Die fettige Degeneration war schwach ausgebildet und dabei nicht bei allen Tieren, sondern bei manchen, welche innerhalb kurzer Zeit mit Alkohol unter Beimischung von Fuselöl intoxiziert waren. Die parenchymatösen Veränderungen waren gleichfalls unbedeutend und auch nicht bei allen Tieren vorhanden. Sie bestanden hauptsächlich in trüber Schwellung der Zellen.

Ausführliche Angaben finden wir bei d'Amato.

Bei Tieren, welche mit Alkohol toxisiert wurden, fand er mäßige Hyperämie des Pankreas, Blutergüsse in die Ausführungsgänge, Atrophie, Vakuolisierung und Zerfall der Zellen der Drüsenröhrchen und der Langerhans'schen Inseln. Fettige Degeneration fehlte. Bei Intoxikation mit faulem Fleisch fand er gleichfalls Hyperämie, Blutergüsse, die von rundzelliger Infiltration umgeben waren, und mehr oder minder ausgebildete nekrotische Herde im Parenchym. Die geringsten Veränderungen erzeugte die Intoxikation mit Buttersäure. Sie bestanden nur in Vakuolisierung einzelner und in Zerfall mancher

Drüsenzellen. Durch die soeben zitierten zwei Arbeiten sind sämtliche Angaben der Literatur über die in Rede stehende Frage erschöpft.

Für meine Experimente wählte ich als sklerogenes Agens *Acidum butyricum purum*, welches von Boix hinsichtlich der Intensität seiner Wirkung zwar an zweiter Stelle angeführt wird (an erster Stelle läßt er die Essigsäure figurieren), welches aber von Kaninchen besser vertragen wird (die Mehrzahl der Kaninchen verweigerte bei den Versuchen von Boix das Futter, dem Essigsäure beigemischt war). Die Kaninchen wurden einzeln in Käfigen mit Vorrichtung zur Aufsammlung der Fäzes und des Harns gehalten. Als Futter bekamen sie Hafer, der entweder unmittelbar mit einer bestimmten Quantität Buttersäure übergossen oder mit Kleie vermengt wurde, die mit Buttersäure durchtränkt war. Das Körpergewicht der Kaninchen wurde täglich festgestellt. Von Zeit zu Zeit nahm man eine qualitative Harnanalyse vor.

In Anbetracht der in der Literatur vorhandenen Angaben, daß auch bei gesunden Kaninchen in der Leber nicht selten bindegewebige Herde angetroffen werden (A. F. Drschewetzki), habe ich zum Zwecke der Kontrolle bei zweien meiner Kaninchen (Nr. 1 und 4) zuvor die Probelaaparotomie gemacht und aus der Leber je ein kleines Stückchen zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung ausgeschnitten. Diese beiden Kaninchen haben die Operation gut überstanden, und nach 14 Tagen konnte mit der Verfütterung der Buttersäure begonnen werden. 2 andere Kaninchen, welche derselben Operation unterzogen wurden, gingen an Shock (Chloroform?) zugrunde. In allen 4 Fällen hat sich die Leber als vollständig normal ohne wesentliche Beimischung von Bindegewebe erwiesen. Bei den beiden letzten Kaninchen wurden auch die Bauchspeicheldrüsen untersucht. Auf diese Weise habe ich die Kontrollpräparate von beiden uns interessierenden Organen erhalten, welche von notorisch gesunden Tieren stammten.

Kaninchen Nr. 1. Vom 2. März d. J. ab bekam das Tier täglich etwa 100 g Kleie, der je 0,5 *Acidum butyricum purum* beigemischt wurden. Fraß das Kaninchen die ganze Portion auf, so bekam es abends außerdem die übliche Haferration. Das Kaninchen wog vor Beginn des Experiments 1210 g. Die tägliche Harnquantität betrug 70 ccm, das spezifische Gewicht des Harns 1011. Die Reaktion des Harns war schwach sauer. Der Harn enthielt Eiweiß- und Schleimspuren, aber weder Zucker noch Urobilin noch Indikan.

Am 6. März wurde die tägliche Buttersäuremenge bis auf 1,0, vom 2. April ab auf 1,5 erhöht. Der Appetit des Tieres war während der ganzen Zeit ein

vorzüglicher, und es fraß die in der angegebenen Weise angesäuerte Kleie gern. Ursprünglich nahm es an Körpergewicht zu und erreichte am 23. März das Maximum von 1345 g. Hierauf begann das Körpergewicht zu sinken, und zwar zunächst langsam, dann rascher. Vom 4. April ab begann das Kaninchen das Futter ungern zu nehmen. Es wurde traurig, schlaff und magerte ab. Am 10. April stellte sich bei ihm Paralyse der hinteren Extremitäten und Harnretention ein. Am 14. April ging es zugrunde, nachdem es 11% seines ursprünglichen Körpergewichts verloren hatte. Die Dauer des Experiments betrug 43 Tage.

Sektionsprotokoll. In der Peritonäalhöhle fand man etwa einen halben Teelöffel voll klarer, seröser Flüssigkeit. Die Harnblase war mit Harn gefüllt und durch diesen stark gedehnt, wobei sie einen bedeutenden Raum der Peritonäalhöhle einnahm und die Gedärme nach hinten und oben verdrängte. Aus der Harnblase wurden 175 ccm Harn entleert; spezifisches Gewicht des Harns 1023, Reaktion schwach sauer. Der Harn enthielt Eiweiß, aber keinen Zucker, keine Gallenpigmente, desgleichen kein Urobilin, kein Azeton und keine Diazetsäure. Indikan war vorhanden. Die Darmserosa und das Peritonäum parietale waren glatt und glänzend. Die Venen der Bauchhöhle enthielten reichlich Blut. Die Leber war von dunkelroter Farbe; ihre Oberfläche glatt und glänzend. Auf dem Querschnitt erschien sie feinkörnig und knisterte leicht unter dem Messer. Die Gallenblase war durch grünliche Galle stark gedehnt. Die Milz und die Nieren waren von dunkelroter Farbe, die Magenschleimhaut war schiefergrau und mit einer dichten Schleimschicht bedeckt. Dieselbe Farbe zeigte die Darmschleimhaut. Herz und Lungen boten sichtbare Abweichungen von der Norm nicht dar.

Mikroskopische Untersuchung. In der Leber sieht man Entwicklung von Bindegewebe in den portobiliären Räumen um die erweiterten und mit Blut gefüllten interlobulären Venen herum. Das Gewebe zeigt den Charakter von jungem Granulationsgewebe, indem es hauptsächlich aus Fibroblasten mit mäßiger Beimischung von rundzelligen Elementen besteht.

In manchen interlobulären Zwischenräumen sieht man auch Proliferation von Gallengängen. Das interlobuläre Gewebe umspannt nirgends den Lobulus in Form eines vollen Ringes, sondern bildet nur Bogen von ein Achtel bis ein Drittel Zirkumferenz.

Innerhalb der Lobuli ist Bindegewebe nirgends zu sehen.

Die zentralen Venen und die intertrabekulären Kapillaren sind gleichfalls erweitert und mit Blut stark gefüllt. Die Lobuli der Leber sind deutlich zu sehen und zeigen radiale Anordnung der Leberbalken. Die Zellen sind etwas komprimiert und atrophisch. In manchen Zellen erblickt man Körnchen von braunem Pigment.

Nur ab und zu trifft man Lobuli an, in denen die trabekuläre Anordnung der Zellen fehlt und letztere ohne jegliche Anordnung liegen. Fettige Degeneration ist nirgends zu sehen.

Im Pankreas übersteigt sowohl das inter- wie das intralobuläre Bindegewebe an Quantität die Norm nicht. Die interlobulären Venen sind erweitert und mit Blut stark gefüllt, die Ausführungsgänge bedeutend er-

weitert. Im Lumen vieler Ausführungsgänge erblickt man körnigen Zerfall und hyaline Massen. Der Epithelialüberzug hat sich in vielen Ausführungsgängen abgelöst, wobei im Lumen einzelne Zellen liegen. Das Bindegewebe, welches die Ausführungsgänge ringförmig umfaßt, enthält stellenweise neben reifen Zellen auch eine gewisse Quantität von Fibroblasten und runden Zellen. In der Umgebung der Blutgefäße findet man das Bindegewebe in geringerer Quantität. Von den Bindegewebshüllen, welche die Ausführungsgänge umgeben, verlaufen stellenweise einzelne zarte Fasern nach dem Innern des Lobulus, wobei sie zwischen den einzelnen Azini ihren Weg nehmen. Die Azini sind überall gut erhalten und bieten keine Abweichungen von der Norm dar. Fettige Degeneration ist weder in den Azini noch in den Langerhansschen Inseln zu sehen.

In der Magenschleimhaut erblickt man in den Drüsenzwischenräumen rundzellige Infiltration. Auf der Oberfläche der Magenschleimhaut befindet sich ein Exsudat, welches aus zahlreichen abgelösten zylindrischen Epithelzellen und einzelnen Lymphozyten, sowie auch feinkörnigem Detritus besteht.

In der Muscularis mucosae und in den noch tiefer liegenden Schichten der Magenwand ist rundzellige Infiltration nicht zu sehen.

In der Dünndarmschleimhaut nimmt man gleichfalls rundzellige Infiltration wahr, welche an der Basis der Papillen und in den Zwischenräumen zwischen den vielfach bedeutend erweiterten Lieberkühnschen Drüsen besonders deutlich ist.

Auf der Oberfläche der Schleimhaut erblickt man zahlreiche abgelöste Epithelzellen, von denen manche hydropisch degeneriert sind.

Die Gefäße der Submukosa sind bedeutend erweitert.

Kaninchen Nr. 2. Bruder des vorigen. Ursprüngliches Körpergewicht 1260 g. Tägliche Harnquantität 65 ccm. Spezifisches Gewicht des Harns 1020, Reaktion sauer. Der Harn enthält Eiweiß- und Schleimspuren, sowie Indikan, aber weder Zucker noch Urobilin.

Vom 2. März bekommt das Tier je 0,5 g Buttersäure mit der Futterkleie; es fraß aber diese so ungern, daß man vom 7. März diese Kleie durch Hafer ersetzen mußte, worauf der Appetit des Tieres eine Zeitlang befriedigend war, um dann wieder nachzulassen und bis zum Tode des Tieres mangelhaft zu bleiben.

Vom 13. März ab wurde die Dosis der Säure auf 0,75, vom 16. auf 1,0, vom 3. April auf 1,5 und schließlich vom 25. Mai auf 2,0 erhöht.

In der ersten Zeit behielt das Kaninchen sein ursprüngliches Körpergewicht. Vom 15. März begann aber dasselbe allmählich zu sinken. Die wiederholt ausgeführte Harnanalyse ergab im Vergleich zu der ersten Analyse nichts Neues. Am 19. Juni war das Kaninchen stark abgemagert und wog im ganzen 825 g (hat also 26,5% seines ursprünglichen Körpergewichts eingebüßt). An diesem Tage wurde das Kaninchen getötet. Die Dauer des Experiments betrug 107 Tage.

Sektionsprotokoll. Hochgradige Abmagerung. In der Peritonäalhöhle kein fremdartiger Inhalt. Serosa glatt und glänzend. Bauchvenen

hyperämisch. Leber von zimtrot-grauer Farbe. Leberoberfläche fein gefurcht; beim Durchschneiden leichtes Knistern. Gallenblase mit grünlicher Flüssigkeit gefüllt und gedehnt. Milz zeigt nur die Hälfte des normalen Umfanges. Pankreas gleichfalls verringert und gleichsam zu einem Klumpen zusammengeschrumpft. Magen mit Speisebrei gefüllt. Magenschleimhaut blaß und mit einer dichten Schleimschicht bedeckt. Dünndarm mit Speisebrei vollgefüllt. Dickdarm enthält Fäzes in Form von Kügelchen. Niere ziemlich groß, blaß; kortikale Schicht undeutlich abgegrenzt. Die Harnblase enthält etwa 5 ccm Harn. Lungen anämisch, überall für Luft durchgängig. Herz erweitert. Herzventrikel enthalten Blut. Herzmuskel dünn, schlaff, gelbbraun.

Mikroskopische Untersuchung. In der Leber erblickt man in den portobiliären Zwischenräumen eine sehr geringe Quantität von Bindegewebe, welches von zahlreichen runden Zellen und Fibroblasten durchsetzt ist. Bisweilen bemerkt man bindegewebige Einlagerungen, welche den interlobulären Räumen entlang von einem portobiliären Raum zum anderen verlaufen. Die Grenzen der Lobuli sind schlecht zu unterscheiden. Die Lebertrabekel sind etwas atrophisch. In vielen Zellen erblickt man kleine Körnchen von braunem Pigment. In der Mehrzahl der Zellen färben sich die Kerne gut; die Chromatinsubstanz in denselben läßt sich deutlich unterscheiden. Die interlobulären und intralobulären Venen sind erweitert und mit Blut vollgepfropft.

Im Pankreas ist das Bindegewebe weder inter- noch intralobulär vermehrt. Die interlobulären Venen sind stark erweitert und mit Blut prall gefüllt. Die Mehrzahl der Azini ist gut erhalten, nur einige sind atrophisch und enthalten sich blaßfärbende Kerne. Die Langerhansschen Inseln bieten gleichfalls keine besonderen Abweichungen von der Norm dar. Die Ausführungsgänge sind etwas erweitert; in manchen erblickt man kleinkörnigen Zerfall. Hyaline Massenepitheldesquamation.

In der Magenschleimhaut konstatiert man eine gewisse Hyperplasie des Drüsenapparates. Die interglandulären Räume sind mit zahlreichen kleinen runden Zellen infiltriert. Auf der Schleimhautoberfläche befindet sich ein Exsudat, welches aus kleinkörnigem Zerfall, Epithelzellen und lymphoiden Elementen besteht. Im Dünndarm findet man bedeutende Hyperplasie der Papillen, welche sich verästeln und stellenweise polypösen Charakter annehmen. Einzelne Deckzotten der Zellen sind schleimig degeneriert.

Auf der Schleimhautoberfläche befindet sich ein Exsudat, welches aus abgefallenen zylindrischen Epithelzellen, lymphoiden Elementen und Detritus besteht. Die Papillen an ihrer Basis, sowie die Räume zwischen den Lieberkühnschen Drüsen sind mit kleinen runden Zellen infiltriert. Die Lieberkühnschen Drüsen selbst sind bedeutend erweitert und haben stellenweise das Aussehen von kleinen zystenförmigen Höfen.

Die Blutgefäße der Submukosa sind bedeutend erweitert.

Kaninchen Nr. 3. Körpergewicht vor dem Experiment 1868 g. Tägliche Harnquantität etwa 70 ccm; spezifisches Gewicht 1015. Eiweiß- und Indikansuren, kein Zucker und kein Urobilin. Vom 5. März ab bekam das Tier täglich 0,5 g Buttersäure, welche dem Futterhafer beigemengt wurde.

Vom 13. März wurde die tägliche Säuremenge auf 0,75, vom 16. März auf 1,0, am 2. April bis 1,5, vom 25. Mai auf 2,0 und vom 28. Juni auf 2,5 g erhöht. Das Kaninchen fraß zunächst gut, dann begann aber der Appetit nachzulassen und das Körpergewicht abzunehmen. Die wiederholte Untersuchung des Harns ergab im Vergleich mit der ersten Analyse nichts Neues. Am 15. August wurde das Tier getötet, nachdem es 25% seines ursprünglichen Körpergewichts eingeüßt hatte. Die Dauer des Versuchs betrug 163 Tage.

Sektionsprotokoll. Peritonäalhöhle frei von fremdartigem Inhalt. Darmserosa glatt, glänzend. Abdominalvenen erweitert und mit Blut prall gefüllt. Leber dunkelrot, weich; Leberoberfläche glatt und glänzend. Beim Durchschneiden knistert das Leberparenchym nicht. Aus den Venen entleert sich dunkles Blut in bedeutender Quantität. Milz und Nieren dunkelrot. Herz welk. Beide Herzventrikel enthalten teils flüssiges, teils geronnenes Blut. Lungen blaß rosa, überall durchgängig für die Luft. Magen mit zerkleinertem Speisebrei gefüllt. Innere Oberfläche des Magens mit einer dicken Schicht dichten Schleims bedeckt. Dickdarm enthält zahlreiche Kotkugeln. Harnblase enthält etwa 15 ccm blaßgelben klaren Harns.

Mikroskopische Untersuchung. In der Leber erblickt man in den interlobulären Räumen um die Ästchen der Pfortader eine bedeutende Quantität faserigen Bindegewebes, welches von lymphoiden Elementen und Fibroblasten durchsetzt ist. Stellenweise bilden die Bündel dieses Gewebes an der Peripherie der Lobuli Bogen von ein Sechstel bis ein Achtel Zirkumferenz. Die Lobuli der Leber sind undeutlich konturiert. Die radiale Anordnung der Trabekel der Leberzellen ist gestört. Die Zellen sind etwas atrophisch. Viele enthalten kleine Körnchen bräunlichen Pigments. In der Mehrzahl der Zellen lassen sich die Kerne gut färben. Sowohl die inter- wie die intralobulären Venen sind bedeutend erweitert und mit Blut stark gefüllt.

Die Menge des Bindegewebes im Pankreas übersteigt die Norm nicht. Dasselbe liegt zwischen den Lobuli in Form von locker-faserigem Fettgewebe. Die Azini sind nicht überall erkennbar. Die azinösen Zellen sind stellenweise atrophisch. Die interlobulären Venen sind mit Blut gefüllt.

Die Ausführungsgänge sind erweitert, ihre Wandungen verdickt und stellenweise mit spärlichen lymphoiden Elementen infiltriert. Die Langerhansschen Inseln bieten Abweichungen von der Norm nicht dar. Die mikroskopische Untersuchung des Magens und des Dünndarmes ergibt Erscheinungen von subakutem Katarrh, die den sub 1 und 2 beschriebenen Veränderungen analog sind.

Kaninchen Nr. 4. Körpergewicht vor dem Versuch 1710. Tägliche Harnquantität 105 ccm; spezifisches Gewicht 1016. Eiweiß- und Schleimspuren. Zucker und Urobilin nicht vorhanden. Indikan vorhanden. Vom 5. März bekam das Tier täglich 0,5 ccm Buttersäure, welche der Futterkleie beigemischt wurde. Vom 9. März wurde die Portion auf 0,75, vom 16. März auf 1,0 und vom 2. April auf 1,5 gr erhöht. Der Appetit war in der ersten Zeit gut, und das Kaninchen fraß alles restlos. Es nahm an Körpergewicht zu und erreichte am 24. März das Maximum von 1878. Von diesem Tage an begann das Tier allmählich abzu-

magern und an Körpergewicht zu verlieren, sowie sich der Nahrung gegenüber apathischer zu verhalten. Am 4. April stellte sich Parese, am 9. April vollständige Paralyse der hinteren Extremitäten ein. Von diesem Tage begann das Körpergewicht des Tieres rasch abzunehmen, und das Kaninchen hörte fast ganz auf zu fressen. Unter äußerster Abmagerung (Körpergewicht im ganzen 1100 gr, also ein Körpergewichtsverlust von 36%) ging das Tier am 18. April zugrunde. Die wiederholte Harnuntersuchung ergab nach wie vor nichts Abnormes. Dauer des Versuches 45 Tage.

Sektionsprotokoll. Bauchhöhle frei von fremdartigem Inhalt. Darmserosa glatt und glänzend. Abdominalvenen enthalten viel Blut. Harnblase stark gedehnt und enthält 90 ccm Harn. Leber dunkelrot. Leberoberfläche glatt und glänzend. Auf dem Querschnitt ist die Leber kleinkörnig, etwas knisternd. Die übrigen Organe zeigen keine besonderen Veränderungen. Die Magenschleimhaut ist von schiefergrauer Farbe und mit einer dicken Schicht dichten Schleims bedeckt.

Mikroskopische Untersuchung. In der Leber, in den interlobulären Räumen — in der Umgebung der Äste der Pfortader — sieht man neugebildetes Bindegewebe, welches teilweise aus Fibroblasten und lymphoiden Zellen, teilweise aus reiferem faserigem Gewebe besteht, in dessen Mitte Gallengänge liegen. Stellenweise bemerkt man bindegewebige Einlagerungen, welche den einen portobiliären Raum mit dem benachbarten verbinden. Die interlobulären Venen sind stark erweitert und mit Blut gefüllt. Die trabekuläre Anordnung der Leberzellen ist überall erhalten, wenn auch ihre regelmäßige und radiäre Anordnung in bedeutendem Grade gelitten hat. Die intertrabekulären Kapillaren sind erweitert und bluthaltig. Infolgedessen sind die Leberbalken komprimiert und die Zellen in denselben atrophisch. Die Kerne nehmen überall gut Farbe auf, wenn auch nicht gleichmäßig intensiv. In manchen Zellen bemerkt man eine geringe Anzahl von kleinsten Fettkörnchen; die zentralen Venen sind gleichfalls erweitert, Entwicklung von Bindegewebe in ihrer Umgebung nimmt man jedoch nicht wahr.

Im Pankreas ist die Quantität des interlobulären Bindegewebes nicht vergrößert. Die Ausführungsgänge sind in bedeutendem Grade erweitert und enthalten in ihrem Lumen kleinkörnigen Zerfall. In der Umgebung bemerkt man Entwicklung von Bindegewebe, welches ziemlich viel saftige runde und ovale Kerne enthält. Das Gewebe bildet um die Ausführungsgänge eine Art Futteral, von denen dem Lobulus entlang bindegewebige Einlagerungen abgehen, welche denselben in Abteilungen teilen. Die interlobulären Venen sind gleichfalls bedeutend erweitert. Die Azini und die Langerhansschen Inseln sind gut erhalten und bieten keine Abweichungen von der Norm dar. Fettige Degeneration nirgends wahrnehmbar.

In der Magenschleimhaut bemerkt man rundzellige Infiltration in den interglandulären Räumen, ferner Hyperplasie der Drüsen und Exsudat auf der Magenoberfläche, welches aus Schleim, Zerfallsprodukten und abgefallenen Epithelzellen besteht.

Eine gleiche Infiltration ist auch an der Dünndarmschleimhaut zwischen

den Lieberkühnschen Drüsen vorhanden, von denen viele zystenförmig erweitert sind.

Kaninchen Nr. 5. Bruder des vorigen. Körpergewicht vor dem Versuch 1897 gr. Tägliche Harnquantität 125 ccm. Spezifisches Gewicht 1012. Eiweiß- und Schleimspuren. Zucker und Urobilin, sowie Indikan nicht vorhanden. Vom 18. März bekam das Tier je 1,0 Buttersäure mit Kleie. In der ersten Zeit fraß das Kaninchen die ganze Portion und behielt sein ursprüngliches Körpergewicht. Am 9. April stellte sich Paralyse der hinteren Extremitäten ein, und von diesem Tage begann das Tier rasch abzumagern, an Körpergewicht zu verlieren und das Futter zu verweigern. Am 19. April ging es, nachdem es bis auf 1060 gr abgemagert war, d. h. 44% an Körpergewicht eingebüßt hatte, zugrunde. Der am Tage vor dem Tode gesammelte Harn bot im Vergleich zu der ersten Untersuchung nichts Besonderes dar. Dauer des Experiments 32 Tage.

Sektionsprotokoll. In der Bauchhöhle fremdartiger Inhalt nicht vorhanden. Serosa parietalis und visceralis glatt und glänzend. Harnblase enthält etwa 40 ccm Harn. Leber dunkelrot; Leberoberfläche fein gefurcht, glänzend. Stellenweise bemerkt man am dunklen Hintergrund der Leber Inselchen von hellem Gewebe, welche über die Oberfläche des Organs nicht hinausragen und 2 bis 3 mm im Durchmesser haben. Beim Durchschneiden knistert die Leber etwas. Das Parenchym erscheint feinkörnig. Aus den Venen fließt dunkles, flüssiges Blut in bedeutender Quantität. Magenschleimhaut schiefergrau mit einer dicken Schicht Schleim bedeckt. Die übrigen Organe bieten keine Abweichungen von der Norm dar.

Mikroskopische Untersuchung. In der Leber konstatiert man sehr mäßige Entwicklung von jungem Bindegewebe in den portobiliären Zwischenräumen — in der Umgebung der erweiterten interlobulären Venen. Dieses Gewebe besteht teilweise aus rundzelligen Elementen, hauptsächlich aus Fibroblasten. Stellenweise bemerkt man Proliferation der Gallengänge, welche gleichfalls von jungem Bindegewebe umgeben sind. Die Grenzen der Lobuli sind nicht deutlich. Die trabekuläre Anordnung der Leberzellen ist überall erhalten. Die Zellen sind bisweilen gut erhalten, teilweise erscheinen sie aber komprimiert und leicht atrophisch, und zwar infolge von Erweiterung der intratrabekulären Kapillaren. Innerhalb der Lobuli sieht man neugebildetes Bindegewebe nicht. Die Zentralvenen sind erweitert und mit Blut prall gefüllt. Fettige Degeneration ist in der Leber nirgends wahrzunehmen.

Im Pankreas übertrifft die Menge des interlobulären Bindegewebes die Norm nicht. Dasselbe besteht aus locker faserigem und Fettgewebe. Innerhalb der Lobuli ist das Bindegewebe nur in der Umgebung der Gefäße und der Ausführungsgänge entwickelt. Letztere erscheinen bisweilen etwas erweitert, wobei ihr Epithel stellenweise hydropisch degeneriert ist. Im Lumen der Ausführungsgänge sieht man nicht selten abgefallene Epithelzellen und körnigen Detritus. Das Drüsenparenchym und die Langerhansschen Inseln bieten Abweichungen von der Norm nicht dar. Fettige Degeneration ist nirgends zu sehen. Die Veränderungen im Magen und Darm sind denjenigen der vorstehenden Fälle analog.

Kaninchen Nr. 6. Körpergewicht vor dem Versuch 1420 g. Harnquantität 45 ccm. Spezifisches Gewicht 1016, Reaktion schwach sauer. Eiweiß- und Schleimspuren. Indikan vorhanden, Zucker und Urobilin nicht vorhanden. Vom 18. März bekommt das Tier täglich 1,0 Buttersäure mit Kleie. In der ersten Zeit zeigte das Tier guten Appetit und behielt sein Körpergewicht. Am 16. April begann der Appetit nachzulassen und das Körpergewicht des Tieres etwas abzunehmen. Am 22. April Parese der hinteren Extremitäten. Vom 30. April wurde die tägliche Säuredosis auf 1,5, vom 25. Mai auf 2,0 erhöht. Die Abmagerung schritt fort, und das Kaninchen ging am 31. Mai, nachdem es 720 g bzw. 49% von seinem ursprünglichen Körpergewicht eingebüßt hatte, zugrunde.

Der Harn wurde wiederholt untersucht, ohne daß dieser außer einer etwas größeren Eiweißmenge irgendwelche Veränderungen im Vergleich mit der ersten Analyse zeigte. Dauer des Experiments 75 Tage.

Sektionsprotokoll. Hochgradige Abmagerung. Dekubitus am Abdomen und an den unteren Extremitäten. Bauchhöhle frei von fremdartigem Inhalt. Serosa glatt, glänzend. Leber dunkelrot. Makroskopisch bietet sie keine Abweichungen von der Norm dar. Leberoberfläche glatt. Beim Durchschneiden knistert das Gewebe etwas. Gallenblase gedehnt und mit grünlicher Flüssigkeit gefüllt. Nieren anämisch. Kortikalschicht verdünnt. Magen mit zerkleinertem Futter (Hafer) gefüllt. Schleimhaut des Magens mit einer dichten Schleimschicht bedeckt. Darm mit Fäzes gefüllt. Die Harnblase enthält etwa 10 ccm Harn mit größerer Menge zähen Schleimes. Beide Herzventrikel, namentlich der erste, enthalten flüssiges und geronnenes Blut in reichlichen Mengen. Lungen blaß-rosa, überall für Luft durchgängig.

Mikroskopische Untersuchung. In der Leber in den interlobulären Zwischenräumen in der Umgebung der Gefäße und Gallengänge bemerkt man eine gewisse Infiltration mit lymphoiden Zellen und Fibroblasten. Die inter- und intralobulären Venen, sowie die intertrabekulären Kapillaren sind bedeutend erweitert und mit Blut prall gefüllt. Die trabekuläre Anordnung der Leberzellen ist überall erhalten, die radiale jedoch stellenweise gestört. Die Lebertrabekel sind komprimiert, ihre Zellen sind atrophisch. Die Kerne lassen sich gut färben. In manchen Zellen sieht man eine mäßige Quantität bräunlichen Pigments und einzelne kleine Fettkörnchen.

Im Pankreas ist die Menge des interlobulären Bindegewebes nicht vergrößert. Innerhalb der Lobuli verlaufen stellenweise Züge von reifem, faserigem Bindegewebe; in der Umgebung der Ausführungsgänge bemerkt man eine ziemlich bedeutende Menge von Bindegewebe, stellenweise Granulations-elemente.

Die inter- und intralobulären Venen sind bedeutend erweitert und hyperämisiert. Ausführungsgänge gleichfalls erweitert. In manchen (größeren) Ausführungsgängen ist das Epithel schleimig degeneriert. Im Lumen ist kleinkörniger Detritus enthalten.

Der azinöse Bau des Parenchyms ist überall gut erkennbar. Die Zellen der Azini zeigen keine bemerkbare Atrophie. Ihr Kern nimmt überall gut Farbe

auf. Die Langerhansschen Inseln erscheinen in großer Quantität und bieten gleichfalls keine Abweichungen von der Norm dar. Weder in diesen noch in den Zellen des sekretorischen Epithels ist fettige Degeneration zu sehen.

Das mikroskopische Bild der Veränderungen im Magen und im Dünndarm ist mit demjenigen des Falles Nr. 2 identisch.

Wenn wir sämtliche 6 mitgeteilten Experimente einer summarischen Betrachtung unterziehen, so sehen wir, daß in allen Fällen die Resultate eindeutig, fast identisch sind.

Die chronische Intoxikation von Kaninchen mit Buttersäure, deren Dosis zwischen 0,5—2,5 g schwankte, hat in allen Fällen eine mehr oder minder rasche Abmagerung des Versuchstieres, Appetitverlust, in 4 Fällen Paralyse der hinteren Extremitäten und schließlich den Tod zur Folge gehabt, der nach 32, 43, 45 und 75 Tagen eingetreten war. Nur zwei Kaninchen haben sich als widerstandsfähig erwiesen und sind trotz ihrer starken Abmagerung am Leben geblieben und am 107. bzw. am 163. Tage getötet worden. Bei diesen beiden Kaninchen wurde Paralyse der Extremitäten nicht beobachtet.

Auf die qualitative Zusammensetzung des Harns blieb die Intoxikation mit Buttersäure ohne Wirkung. Bei der Sektion wurde in sämtlichen Fällen bedeutende Hyperämie der Bauchhöhle konstatiert, welche in Überfüllung der Venen und Hyperämie der parenchymatösen Organe der Bauchhöhle, namentlich der Leber, der Milz, der Nieren und des Pankreas bestand.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber hat in allen Fällen mehr oder minder bedeutende Neubildung von jungem Bindegewebe in den interlobulären Zwischenräumen in der Umgebung der Ästchen der Pfortader ergeben. Dieses Gewebe bestand hauptsächlich aus runden Zellelementen und Fibroblasten, zu denen ab und zu eine geringe Quantität bindegewebiger Fasern hinzukam. In manchen Fällen bemerkte man inmitten des granulösen Gewebes Proliferation von Gallengängen. Das Leberparenchym hat wenig gelitten. Seine Veränderungen bestanden in einer gewissen Atrophie der Leberzellen, in Ablagerung von braunem Pigment in demselben und bisweilen in Störung der regelmäßigen radiären Anordnung der Leberbalken. Irgendwie ausgesprochene fettige Degeneration wurde in keinem einzigen Falle konstatiert. Die Veränderungen der Leber müssen somit als Initial-

stadium der interlobulären (atrophischen, portalen) Zirrhose anerkannt werden.

Die pathologischen Veränderungen im Pankreas waren in sämtlichen Fällen ausschließlich in der Peripherie der Ausführungsgänge konzentriert. Es wurden Erweiterung derselben, Epitheldesquamation, fettige Degeneration einzelner Zellen, Verdickung der umgebenden bindegewebigen Hülle und Infiltration mit jungen bindegewebigen Elementen konstatiert. Wir haben es also hier mit einem Katarrh der Ausführungsgänge des Pankreas und mit dem Initialstadium der Perisialangitis zu tun.

Schließlich bestanden die Veränderungen von seiten des Magens und des Dünndarms in sämtlichen Fällen in Erscheinungen von subakutem Katarrh. Meine Experimente haben somit unter Bestätigung der Untersuchungen von Boix ergeben, daß es, wenn man Kaninchen während mehrerer Monate kleine Dosen von Buttersäure in den Magen einführt, gelingt, bei denselben Erscheinungen von subakuter Gastroenteritis und Neubildung von Granulationsbindegewebe in den portobiliären Zwischenräumen in der Leber zu erzielen. Ferner haben wir gesehen, daß in allen Fällen dabei auch das Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wird.

Bei meinen Versuchen, experimentell Leberzirrhose bei Tieren zu erzeugen, habe ich mich mit den mitgeteilten 6 Experimenten nicht begnügt, sondern eine Reihe weiterer Experimente angestellt, welche ich immer noch fortsetze, und bei welchen ich außer der Buttersäure auch andere reizende Substanzen prüfe. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen, und ich beabsichtige, die Resultate derselben demnächst zu veröffentlichen.

Nichtsdestoweniger finde ich, indem ich mich für die vorliegende Arbeit mit den übereinstimmenden und eindeutigen Resultaten meiner ersten 6 Experimente begnüge, in denselben eine neue Bestätigung zugunsten der Wahrscheinlichkeit der enterogenen Entstehung der Leberzirrhose, worauf schon meine pathologisch-anatomischen Untersuchungen hinweisen.

In der Tat sehen wir, daß in allen meinen Fällen von experimenteller Zirrhose das Pankreas in dem Krankheitsprozeß seinen Ausführungsgängen entlang in Mitleidenschaft gezogen wird, d. h.

wir haben Sialangitis pancreatica und die Anfangsstadien von Perisialangitis vor uns.

Da ich aber in allen meinen Fällen auch Erscheinungen von subakutem Magendarmkatarrh festgestellt habe, so ist es durchaus plausibel, die soeben erwähnten Veränderungen des Pankreas mit demselben in Zusammenhang zu bringen, d. h. den aufsteigenden Weg der Erkrankung der Ausführungsgänge des Pankreas an zu erkennen.

Am Schlusse meiner Arbeit erlaube ich mir folgende Sätze aufzustellen:

1. Die Angaben der Literatur über die Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhose sind verworren und einander widersprechend.

2. Die Ursache dieses Umstandes liegt darin, daß die Mehrzahl der Autoren nur über eine geringe Anzahl von Fällen verfügte, welche es ihnen unmöglich machte, die konstanten Veränderungen von den zufälligen und sekundären abzusondern.

3. Aus meinen Versuchen ergibt sich, daß in allen Fällen von Leberzirrhose auch im Pankreas Erscheinungen von chronischer Entzündung (Sklerose) vorhanden sind.

4. Die Sklerose des Pankreas ist in allen Fällen von intralobulärer, und nur in seltenen Fällen auch interlobulärer Natur.

5. Das intralobuläre Bindegewebe umgibt in einzelnen Fällen entweder Gruppen von Azini oder einzelne Azini des Pankreas. Desgleichen bildet es Ringe um die Langerhansschen Inseln und schickt bisweilen auch in das Innere dieser Gebilde Bündel hinein.

6. Die parenchymatösen Veränderungen des Pankreas stehen in direktem Zusammenhang mit dem Grade der interstitiellen Veränderungen und äußern sich durch mehr oder minder bedeutende Atrophie der Drüsenzellen, durch fettige Degeneration derselben, bisweilen auch in Störung des azinösen Baues der Drüse infolge von Desaggregation der Azini.

7. Die Langerhansschen Inseln erscheinen in der Mehrzahl der Fälle normal. Wenn sie aber in den Krankheitsprozeß mit-hineingezogen werden, so sieht man dabei neben einzelnen affizierten zahlreiche vollkommen normale Inseln.

8. Bei Leberzirrhosen, die mit Störung der Kompensation der Herztätigkeit einhergehen, werden nicht selten Blutergüsse in den Langerhansschen Inseln beobachtet.

9. Die Intensität der interstitiellen Veränderungen im Pankreas geht nicht immer dem Grade der analogen Veränderungen in der Leber parallel.

10. Das Alter des Bindegewebes im Pankreas erschien in allen Fällen höher als in der Leber.

11. Die Veränderungen des Pankreas unterscheiden sich bei atrophischer (portaler) Zirrhose von den Veränderungen desselben bei hypertrophischer Zirrhose durch nichts Wesentliches.

12. Sowohl in dem einen wie in dem anderen Falle bilden den Ausgangspunkt der bindegewebigen Wucherung im Pankreas die Ausführungsgänge, welche Erscheinungen von entzündlichem Katarrh darbieten.

13. Nur in seltenen Fällen geht die Wucherung des Bindegewebes im Pankreas auch den Blutgefäßen entlang vor sich.

14. Die Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhose sprechen zugunsten ihrer enterogenen Entstehung.

15. Diese Theorie findet Bestätigung auch in den Befunden der experimentellen Leberzirrhose.

16. Durch chronische Intoxikation von Kaninchen mit kleinen Dosen von Buttersäure gelingt es, die Anfangsstadien von portaler Leberzirrhose zu erzeugen.

17. Im Magendarmkanal der Versuchstiere wurden dabei Erscheinungen von subakutem Katarrh, im Pankreas Entzündung seiner Ausführungsgänge mit Neigung zur Neubildung von Bindegewebe in der Umgebung beobachtet.

L i t e r a t u r.

d'Amato, Il pancreas nella cirrosi volg. del fegato (Rif. med. 1903 Nr. 36—37). — Derselbe, Üb. exper., vom Magendarmkanal aus hervorgeruf. Veränd. d. Leber u. üb. d. dabei gefund. Veränd. d. übrigen Bauchorg. (Dieses Arch. Bd. 187, 1907.) — Amet, vgl. Carnot. — Anschütz, Üb. d. Diabetes mit Bronzefärb. d. Haut, zugl. ein Beitr. z. Lehre von d. allg. Hämochromatose u. d. Pankreasschrumpfung. (D. Arch. f. klin. Med. 1899, 62, S. 411.) — Audigé, vgl. Dujardin-Beaumetz. — Afanasiew, Z. Pathol. d. akut. u. chron. Alkoholismus. (Med. Obosrenie 1889.) — Benda, zit. nach Herxheimer. — Birch-Hirschfeld, Beitr. z. pathol. Anat. d. hered. Syph. d. Neugeb. (Arch. f. Heilk. Bd. 16, 1875.) — Bloeq, vgl. Straus. — Boix, Le foie d. dyspeptiques et en particulier la cirrh. par autointox. d'orig. gastroint. (Paris 1895.) — Bonini, zit. nach Orłowski. — Bosanquet, On some considerations on the nature of diab. mell. (The Lancet 1905, p. 977.) — Carnot, Rech. expér. et clin. sur les pancréatites. (Thèse de Paris 1898.) — Carnot et Amet, De la dégén.

d. ilôts de Langerhans en dehors du diabète. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. t. 59, 1905, p. 359.) — Derselbe, De l'hypertr. d. ilôts de Langerhans dans les hépat. alcool. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. t. 60, 1906, Nr. 3.) — Cammidge, The chemistry of the urine in diseases of the pancreas. (The Lancet 1904.) — Claessen, D. Krankh. d. Bauchspeicheldr. (Köln 1842.) — Combemale, vgl. Mairet. — Diamare, Stud. compar. sulle isole di Langerhans del pancreas. (Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Phys. 1899, H. 9.) — Dieckhoff, Beitr. z. path. Anat. d. Pankreas mit besond. Berücks. d. Diabetesfrage. Beitr. z. wissensch. Med. Festschr. für Th. Thierfelder (Leipzig 1895), zit. nach Ssobolew. — Dujardin-Beaumetz et Audigé, Rech. exp. sur l'alcoolism. chron. (Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences 1883, t. 96.) — Eichhorst, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. (Übers. St. Petersburg 1885, Bd. I.) — Fischer, zit. nach Sauerbeck. — Gentes, zit. nach Sauerbeck. — Grand-Maison, Thèse de Paris 1892. — Guillaïn, Sclérose hepato-pancr. hypertr. avec hypersplénomégalie. (Rev. de med. 1900, XX, p. 701.) — Gutmann, Beitr. z. Histol. d. Pankreas. (Dieses Arch., Suppl. zu Band 177, 1904.) — Handfield-Jones, Observ. resp. the degen. of the pancreas. (Med.-Chir. trans., London 1855.) — Hansemann, D. Bezieh. d. Pankreas z. Diabetes. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26, 1894.) — Derselbe, Üb. d. Strukt. u. d. Wesen d. Gefäßinseln d. Pankreas. (Verhdl. d. D. Path. Ges. 1902, IV.) — Harris und Gow; Note upon or two points in the compar. histol. of the pancreas. (The Journ. of phys. vol. XV, 1894.) — Hédon, zit. nach Ssobolew. — Hertzog, zit. nach Sauerbeck. — Herxheimer, Üb. Pankreaszirrhose. (Dieses Arch. 1906, Nr. 183.) — Derselbe, Pankreas und Diabetes. (D. med. Wschr. 1906, Nr. 21.) — van Heukelom, D. exp. Cirrhosis hep. (Zieglers Beitr. 1896, Bd. 20.) — Hoppe-Seyler, Üb. chron. Veränd. d. Pankreas bei Arteriosklerosis u. ihre Bezieh. z. Diab. mell. (D. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 81.) — Inghillieri, Delle alteraz. del fegato nei processi di autointoss. sperim. (Policlin. 1897, Novemb. 15.) — Ioannovics, Üb. exp. Leberzirrhose. (Wien. klin. Wschr. 1904, Nr. 27.) — Joslin, vgl. Wright. — Josselin de Jong, Cirrh. hep. (I.-Diss. Leyden 1895.) — Kahlden, Exp. Unters. üb. d. Wirkung d. Alkoh. auf Leber u. Nieren. (Zieglers Beitr. 1891, Bd. IX.) — Karakaschew, Neue Beitr. z. Verh. d. Langerhansschen Ins. beim Diab. mell. u. zu ihr. Entwickl. (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 87, H. 3—4.) — Kasahara, Üb. d. Bindegew. d. Pankreas bei verschied. Krankh. (Dieses Arch. Bd. 143, 1896.) — Klebs, Lehrb. d. path. Anat. (Übersetzg. St. Petersburg 1871.) — Klippel, Le pancréas infect. (Arch. gén. de méd. 2, 1897, p. 536.) — Klippel et Lefas, Malad. d. pancréas. (Arch. gén. de méd. 2, 1899.) — Dieselben, Le pancréas dans les cirrh. vein. du foie. (Rév. de méd. 1903, t. XXIII, p. 23.) — Klob, Z. path. Anat. d. Pankreas. (Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1860, Nr. 33.) — Koelliker, Handb. d. Gewebelehre d. Mensch. (Leipzig 1902, Bd. III, S. 245.) — Koenig, Diss. inaug. sistens desquisitionem morb. pancreatis. (Tubingae 1829.) — Koloman-Helly, zit. nach Truhart. — Kostjurin, Üb. Veränd. d. Pankreas b. Tuberkul. (Wratsch 1880, Nr. 48.) — Krawkow, Üb. d. Bedeut. d. Mikrobie n. f. d. Entwickl. d. cirrhot. Proz. (Journ. d. Ges. z. Wahrung d. Volksgesundh. 1896, S. 348.) — Derselbe, De la dég. amyl. et d. altér. cirrhot. provoquées exp. chez les animaux. (Arch. de Méd. exp. 1896, t. 8.) — Kudrewetzki, Üb. Tuberkul. d. Pankreas. (Ztschr. f. Heilk. Bd. 13, 1892, S. 101.) — Kühne und Lea, Üb. d. Absond. d. Pankreas. (Verhdl. d. naturhist. med. Ver. zu Heidelberg, Bd. I, 1877.) — Kulbin, Alkoholismus. Z. Frage d. Einflusses chron. Vergift. mit Äthylalkoh. u. Fuselöl auf Tiere. (St. Petersburger Diss. 1895.) — Lafitte, Intox. exp. et cirrh. de Laennec. (Thèse de Paris 1892.) — Laguesse, Struct. et développ. du pancréas d'après les trav. réc. (Journ. de l'anat. et de la phys. 1894.) — Derselbe, Sur quelques dét. de struct. du pancréas hum. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1894, p. 667.) —

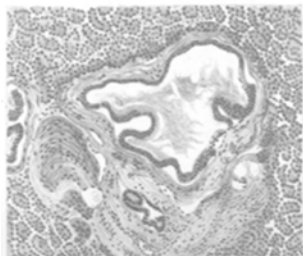
Derselbe, Sur la variabilité du tissu endocrine dans les pancréas. (Ibidem 1899, p. 9001.) — Lando, Üb. Veränd. d. Pankreas bei Leberzirrh. (Ztschr. f. Heilk. 1906, I. H.) — Langerhans, Beitr. z. mikrosk. Anat. d. Bauchspeicheldr. (Berlin 1869, I.-Diss.) — Lazarus, Beitr. z. Path. u. Ther. d., Pankreaserkr. mit bes. Berücks. d. Zysten und Steine. (Ztschr. f. klin. Med. 51 1904.) — Lewaschow, Üb. eine eigentüml. Veränd. d. Pankreaszellen warmblüt. Tiere bei stark. Absond. d. Drüse. (Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. XXVI. — Lefas, Le pancréas dans les cirrh. (Arch. gén. de méd. 1900, mai.) — Lemoine A Lannois: Contrib. à l'étude d. lés. du pancréas dans le diabète. (Arch. de med. exp. et d'anat. path. 1891.) — Lieutaud, Hist. anatom.-med. 1786, vol. I.) — Lichatschew, Z. Frage d. Veränd. d. Baues d. Pankreas bei hered. Syph. (St. Petersburger Diss. 1907.) — Magnan, De l'act. prol. de l'alcool chez un chien. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1869.) — Mairet et Combemale, Rech. exp. sur l'intox. chron. par l'alcool. (Bull. de l'acad. des Sc. 1888.) — Mankowski, Z. Mikrophys. d. Pankreas; Bedeut. d. Langerhansschen Ins. (Kiewer Diss. 1900.) — Derselbe, Üb. d. mikrosk. Veränd. d. Pankreas nach Unterbind. einz. Teile und üb. einige mikrosk. Besonderh. d. Langerhansschen Ins. (Arch. f. mikrosk. Anat. 1902, 59.) — v. Mering und Minkowski, Diab. mell. nach Pankreasexstirp. (Arch. f. exp. Path. Bd. XXVI, 1890.) — Mertens, Lés. anat. du foie du lap. au cours de l'intox. chron. par le chloroforme et par l'alcool (Arch. de Pharmacodyn. 1896, v. I.) — Minkowski, Krankh. d. Leb. u. d. Gallenwege. (Lehrb. d. inn. Krankh. von Mering; St. Petersburg 1903, Übersetz.) — Mondière, Rech. pour serv. à l'hist. pathol. du pancréas. (Arch. gén. de méd. 1836, II. série.) — Nesbith, Journ. of exp. med. vol. IV. — Ohlmacher, Amer. Journ. of med. science 1904, p. 287.) — Opie, On the histol. of the islands of Langerhans of the pancreas. (Johns Hopkins Hosp. Bull. XI, 114, 1900.) — Derselbe, On the relat. of chron. interst. Pancreatit. to the isl. of Langerhans and to diab. mell. (Journ. of exp. med. 1900, Nr. 4) — Derselbe, The causes and variet. of chron. interst. pancreatit. (Amer. Journ. of the med. sc. 1902, may.) — Orłowski, Gegenw. Stand d. Lehre v. d. Rolle d. Autointox. d. Organ. in d. Path. d. inn. Krankh. (Russ. Arch. f. Path., klin. Med. u. Bakt. 1900.) — Oser, D. Erkr. d. Pankreas. (Nothnagels spez. Path. u. Ther. Bd. XVIII, Teil II. Wien 1898.) — Pallier, Tuberk. du pancréas. (Thèse de Paris 1897.) — Pirone, Chron. Entz. d. Pankreas u. Cirrh. d. Leb. (Wien. med. Wschr. 1903, Nr. 22—23.) — Podwyssotzki, Neues üb. d. feinste Strukt. d. Pankreas. (Kiewer Univ.-Nachr. 1881, Nr. 11—12.) — Pupier, Démonstr. exp. de l'act. des boissons dites spiritueuses sur le foie. (C. R. Acad. des sc. 1872.) — Pusinelli, Üb. d. Bezieh. zw. Diab.- u. Leberzirrh. (Berl. klin. Wschr. 1896, Nr. 33.) — Reitmann, Beitr. z. Path. d. menschl. Bauchspeicheldr. (Zeitschr. f. Heilk. 1905, 26. Path. Anat.) — Renaut, Sur les org. lymphogland. C. R. de l'Ac. des Sc. 1879.) — Rodionow, Z. path. Anat. d. Pankreas bei chron. Allg.krankh. (St. Petersburger Diss. 1883.) — Rovighi, Contrib. allo stud. della hepatite da intoss. intest. (Morgagni 1897, Nr. 10.) — Ruge, Üb. d. Einfluß d. Alkoh. auf d. Organ. (Dieses Arch. Bd. 49, 1870.) — Sauerbeck, D. Langerhansschen Ins. im norm. u. krank. Pankreas d. Mensch., insbes. bei Diab. mell. (Dieses Arch. Suppl. zu Bd. 177, 1904.) — Saviotti, Unters. üb. d. fein. Bau d. Pankreas. (Arch. f. mikr. Anat. Bd. V.) — Schäfer, On intern. secret. (The Brit. med. Journ. 1895, vol. II, p. 341.) — Schlagenhauen, Fall v. Pankreatit. indur. (Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 31.) — Schlesinger, D. Erkrank. d. Pankreas bei hered. Lues. (Dieses Arch. Bd. 154, 1898.) — Schmidt, zit. nach Bosanquet. Schulue, D. Bedeut. d. Langerhansschen Ins. im Pankreas. (Arch. f. mi. Anat. 1900, 56.) — Ssobolew, Z. Morphol. d. Pankreas bei Unterbind. d. Duct. Wirsung. bei Diab. u. einig. and. Erkrank. (St. Petersburger Diss. 1901.) — Stangl, vgl. Weichselbaum. — Steinhaus, Üb. d. Pankreas

bei Leberzirrh. (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 74, 1902, S. 537.) — Stoerk, Üb. Pankreasveränd. bei Lues congen. (Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1905, 16, S. 721.) — Straßmann, Exp. Unters. z. Lehre vom chron. Alkoholismus. (Viertelj. f. gerichtl. Med. 1888, Bd. 49.) — Straus und Blocq, Et. exp. sur la cirrhose alcool. du foie. (Arch. de phys. norm. et path. 1887, oct.) — Strümpell, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. (Russ. Übersetz., St. Petersburg 1901, Bd. II.) — Thierfelder, Cirrhose d. Leb. (Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. Ziemssen. Russ. Übersetz. 2. Aufl. Charkow 1882, Bd. VIII, Teil I.) — Tobaldo, Ricerche sperim. ed istol. sulla cirrosi del fegato. (Riv. veneta di sc. med. 1891.) — Truhart, Z. ersten Urspr. d. modernen Inseltheorie beim Diab. mell. (St. Petersburg. med. Wschr. 1904, Nr. 52.) — Ulesko, Üb. d. Struktur d. Pankreas im Ruhe- u. Funktionszust. (Wratsch 1883, Nr. 21.) — Weichselbaum und Stangl, Z. Kenntnis d. fein. Veränd. d. Pankreas bei Diab. (Wien. klin. Wschr. 1901, Nr. 41.) — Dieselben, Weitere histol. Unters. des Pankreas bei Diab. mell. (Wien. klin. Wschr. 1902, Nr. 38.) — Westenhöffer, zit. nach Herxheimer. — de Witt, Morphol. a. phys. of areas of Langerhans in some vertebrates. (Journ. of exp. med. vol. 8, Nr. 2, 1906.) — Wright and Joslin, Journ. of med. res. 1901, V, VI, zit. nach Sauerbeck. — Tschassownikow, Üb. d. histol. Veränd. d. Bauchspeicheldr. nach Unterbind. d. Ausführungsganges. Z. Frage üb. d. Bau u. d. Bedeutung d. Langerhansschen Ins. (Arch. f. mikr. Anat. 67, 1906, S. 758.)

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

Sämtliche Figuren sind bei einer Vergrößerung von Ok. 2 Objektiv DD des Zeisschen Mikroskops angefertigt.

- Fig. 1. Pankreas eines Zirrhotikers. Im Zentrum sieht man einen Ausführungsgang mit degenerativ verändertem Epithelialüberzug, der stellenweise abgelöst ist. In der Umgebung des Ausführungsganges sieht man bedeutende Entwicklung von Bindegewebe, welches den Ausgangspunkt von Drüsenklerose abgibt. Die Azini sind atrophisch und geschrumpft.
- Fig. 2. Pankreas eines Zirrhotikers. Größerer Ausführungsgang, dessen Epithelialüberzug stellenweise abgelöst ist und im Lumen des Ausführungsganges liegt, stellenweise ganz fehlt. Im unteren Teile der Abbildung sieht man reichliche rundzellige Infiltration im Bindegewebe, welches den Ausführungsgang umgibt.
- Fig. 3. Ausführungsgang im Pankreas des Kaninchens Nr. 1. Der Ausführungsgang erscheint erweitert und zeigt buchtenförmige Vorstülpungen. Im Lumen Schleim und kleinkörniger Detritus. Epithel stellenweise abgelöst. In der Umgebung des Ausführungsganges Entwicklung von Bindegewebe, welches stellenweise Granulationselemente enthält.
- Fig. 4. Leber des Kaninchens Nr. 4. Neugebildetes interlobuläres Bindegewebe umspannt bogenförmig einen Leberlobulus. Das Bindegewebe ist embryonaler Natur, indem es eine große Anzahl runder und ovaler Kerne enthält.
- Fig. 5. Leber des Kaninchens Nr. 1. Portobiliärer Raum, der eine erweiterte und mit Blut gefüllte Vene, neu gebildetes embryonales Bindegewebe und zahlreiche Gallengänge enthält.



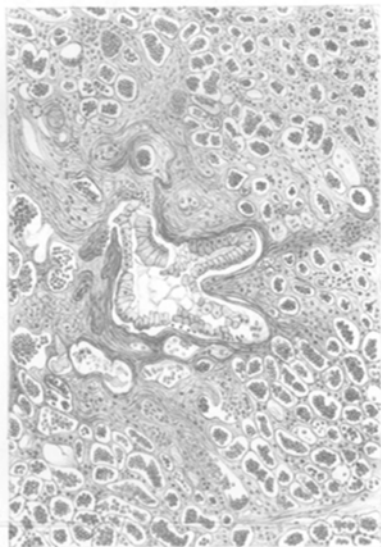
3.



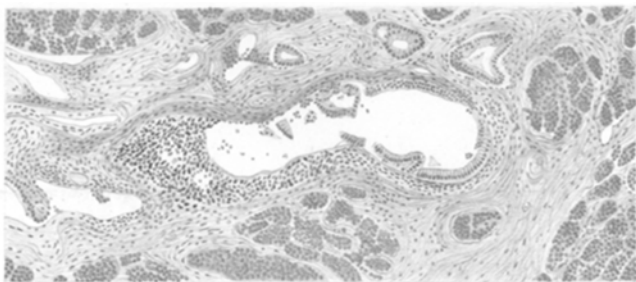
4.



5.



7.



8.