

IV.

Über die Genese der — pathologisch sich bildenden — intralobulären epithelialen Gallenkapillaren.

Ein Beitrag zur Organologie der embryonalen „Leberzylinder“.

(Aus dem Senckenbergschen pathologischen Institut zu Frankfurt a. M.)

Von

Dr. Alfred Jäger, Tierarzt,

Frankfurt a. M.

(Hierzu Tafel III.)

Eine viel umstrittene und in ihrer Bedeutung weitreichende Frage ist das intralobuläre Auftreten jener epithelialen Zellschlüsse, die bisher beim Ausgang der akuten gelben Leberatrophie in knotige Hyperplasie beobachtet wurden, bzw. bei Leberveränderungen, die bei gleichzeitigem Parenchymuntergang mit produktiven Prozessen im Bindegewebe verlaufen. Sie gelangen im Umkreis der peripheren Winkelstellen der Leberläppchen, bzw. in der äußeren Zone der letzteren zur Entwicklung und zeigen in ihrer Struktur das typische Bild präkapillarer Gallengänge. Die Pathogenese dieser trabekulären Gebilde hat oft histologischen Untersuchungen unterlegen, ohne daß dabei ein eindeutiges Resultat über ihre Herkunft und Bedeutung gewonnen worden wäre. Das Problem, ob die neu entstandenen Gallenkanälchen aus einer Aussprossung interlobulärer Gallengänge oder aus einer Umwandlung von Leberzellbalken hervorgegangen sind, gab immer wieder zu neuen Erörterungen Veranlassung. Die Frage, ob sie überhaupt eine Ursache haben, die für alle Fälle zutrifft, wurde nicht diskutiert.

Ich will gleich vornweg erwähnen, daß ich mich hier einer detaillierten Übersicht über die Literatur enthalten muß. Sie ist zu umfangreich, als daß sie nicht diese Arbeit geradezu belasten würde. Im übrigen sind ja die Untersuchungsobjekte jedem Pathologen zur Genüge bekannt.

Die vielfachen, aber zu keinem abschließenden Urteil gebliebenen Untersuchungen hatten ihr günstigstes Objekt in der akuten Leberatrophie gefunden. Hier waren es vor allem Marchand¹⁾, Meder²⁾, Ströbe³⁾, die für die Entwicklung selbstständiger Gallenkapillaren an Stelle zugrunde gegangenen Leberparenchyms nachdrücklich eine Proliferation epithelialer Wandelemente der portalen Gallengänge in Anspruch nahmen. Sie sahen hierbei den regenerativen Ersatz des entarteten Lebergewebes so weit vorschreiten, daß schließlich die Epithelien dieser Gallengangssprossen eine deutliche Umbildung in Leberzellen erfuhren, ohne daß es freilich zur Bildung echter Läppchen gekommen wäre. Es ist bemerkenswert, daß die von den Gallengängen ausgehende Regeneration sogar im Vordergrund des Neubildungsprozesses stand, während die Proliferation von seiten des noch erhaltenen Lebergewebes nur gering war.

Die diametrale Anschauung, daß die epithelialen Gallenkapillaren im schwindenden Leberparenchym aus einer Umwandlung von Leberzellbalken herzuleiten sind, wurde besonders von Siegenbeck van Heukelom⁴⁾ und Barbacci⁵⁾ vertreten. Sie glaubten ihre Anschauungen an der Hand ihrer Untersuchungen über Leberzirrhose, bzw. über Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie exemplifizieren zu können.

Wir sehen also, daß die Kontroverse über das Wesen des Prozesses keineswegs abgeschlossen ist. Gewiß ist, daß bei der Deutung des Strukturbildes die Vorstellung der Gallengangsaussprossung geläufiger geworden ist, einmal, weil man hier ein gewisses Ana-

¹⁾ Marchand, Über Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Zieglers Beiträge, Bd. 17.

²⁾ Meder, Über akute Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Regenerationserscheinungen. Zieglers Beiträge, Bd. 17.

³⁾ Ströbe, Zur Kenntnis der sogen. akuten Leberatrophie, ihrer Histogenese und Ätiologie, mit besonderer Berücksichtigung der Spätstadien. Zieglers Beiträge, Bd. 21.

⁴⁾ Siegenbeck van Heukelom. Das Adenocarcinom der Leber mit Leberzirrhose. Zieglers Beiträge, Bd. 16.

⁵⁾ Barbacci, Über Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Zieglers Beiträge, Bd. 33.

logen embryonaler Leberentwicklung fand. Und dann erstand für die Umwandlungstheorie ein schwieriges Moment aus dem Vorhandensein entzündlicher Vorgänge, denen man bei allen diesen Prozessen, sowohl beim Parenchymuntergang wie im portalen Bindegewebe begegnete. Proliferation galt aber immer als eine eng zur Entzündung im Ursachenkonnex stehende Erscheinung.

Bei dem Studium einer *Aspergillus*-Mykose der Rehleber ergaben sich mir nun Einblicke in die Pathologie der Gallenwege, die einen instruktiven Beitrag zur Entstehung jener intralobulären selbständigen Gallenkapillaren erbringen. Die parasitologische Bearbeitung des Prozesses und die Art der pathogenen Wirksamkeit der gezüchteten Schimmelpilze werde ich a. a. O. des näheren wiedergeben. Gleichsam als Sekundärerscheinung der Pilzinvagination fanden sich diffuse Vorgänge im Gallengangssystem, die ich wegen ihrer Anschaulichkeit und ihrer Bedeutung für das oben erörterte Problem glaubte einer gesonderten Besprechung vorbehalten zu müssen.

Der Übersicht halber will ich die Ergebnisse der noch zu veröffentlichten Arbeit bereits hier kurзорisch streifen.

Es standen mir drei Lebern zur Verfügung, die alle das gleiche Bild boten. Ihre glatte Oberfläche weist einige flache Hervorwölbungen auf, die auf dem Durchschnitt sich als bis apfelformige, fast kugelrunde Knoten von weiß-gelblicher Farbe zu erkennen geben. Die Leberapsel ist über ihnen prall gespannt und läßt ihre helle Eigenfarbe gerade durchschimmern. An einer Leber ist die ganze mittlere Partie des Organs in solch einheitlichem, tumorartigen Gebilde aufgegangen. Die Knoten besitzen einen ausgesprochen konzentrischen Bau, indem sich schichtweise schmale kranzförmige Streifen eines ziemlich derb elastischen, nekrotischen, käsischen Materials um einen Mittelpunkt gruppieren, der durch seine Verkalkung schärfer hervortritt. Sonst zeigt ihre Schnittfläche eine homogene Beschaffenheit. Der Contour zwischen Knoten und angrenzendem Lebergewebe verläuft glatt und scharf. Er wird einmal gebildet durch einen schmalen, noch dem Käseknoten angehörenden, peripheren Saum, der sich durch seine dunkle Farbe von der übrigen helleren Nekrosefläche differenziert. An ihn schließt sich dann ringsherum eine dünne, durchscheinende Schicht jungen Bindegewebes an, ohne daß es zur Entwicklung einer abgrenzenden Bindegewebskapsel käme. Von dieser Grenzschicht aus verbreitet sich das Bindegewebe auf eine kurze Strecke destruierend in das benachbarte druckatrophische Leberparenchym, dessen einzelne Läppchen sich als schmale lange Elemente konzentrisch um den Nekroseknoten eingestellt haben. An vereinzelten Stellen bietet es in umschriebenem Verbande das typische Bild der Stauungsleber. Die restierenden Leberflächen sind rotbraun,

von ziemlich derber Konsistenz und haben in ihrer tubulösen Zeichnung die normale Konfiguration des Organs bewahrt, nur daß auch hier stellenweise in umgrenzten Läppchenverbänden die Folgen hochgradiger Zentralvenenstauung sich geltend machen. Die Prüfung der Blutgefäße ergibt, daß es sich dabei wie in den isolierten gestauten Nachbarbezirken des Knotens um die Quellengebiete von Lebervenen handelt, die von derben Thromben ausgefüllt und nach den großknotigen Massen zu in dem progressiven Verkäusungsprozeß vollständig aufgegangen sind. In anderen Zirkulationsgebieten der Lebervenen hat die Strombahn keine Beschränkung erfahren.

Die Gallenblase enthält in geringer Menge braungrüne Galle von fadenziehender Konsistenz. Ihre Wandung ist ebenso wie die der größeren Gallengänge, soweit sie eben sichtbar sind, merklich verdickt, ohne dabei aber eine sklerotische oder ödematöse Beschaffenheit zu zeigen. Irgendwelche entzündlichen Erscheinungen bieten sich an den Gallenwegen nicht. Die Hilusdrüsen sind etwas vergrößert und haben auf dem Durchschnitt ein gleichmäßig markiges Aussehen.

Im mikroskopischen Umriß zeigen die Entwicklungsphasen des mykotischen Prozesses graduell geordnet folgenden Verlauf:

In den den Knoten bildenden käsigen Massen ist jede Zellstruktur verloren gegangen. Sie bilden eine amorphe Substanz, die hier und da Reste von hyalinem, gequollenem Bindegewebe ohne Kerne führt. Sie sind erfüllt von einem dichten, verfilzten Pilzmyzel, dessen starre, septierte Röhren wellig und vielfach sich kreuzend dahinziehen und echte Aufteilung in Zweigfäden eingehen. Wie ich in der oben bezeichneten Arbeit noch begründen werde, handelt es sich um eine Aspergillusart. Die Ausbreitungsverhältnisse des Pilzmyzels finden eine besonders instruktive Veranschaulichung in jener makroskopisch dunkleren, hier dichteren Randzone des Nekroseknotens. Die einzelnen Fäden nehmen hier einen mehr gestreckten Verlauf und dringen gleichsam palisadenförmig in geschlossener Reihe gegen das vitale Gewebe vor. Der Übergang aus dem nekrotischen Gewebe in das noch erhaltene vollzieht sich fast unvermittelt: Es fügt sich an das erstere in scharfer Linie ein lockeres, an auffallend großen, jungen Fibroblasten reiches Bindegewebe ohne jede Beteiligung von Rundzellen. Ich betone, daß in diesem Grenzgebiet keinerlei Auftreten von lymphatischen oder leukozytären Elementen erfolgt und eine Abdankung des Käseknotens durch eine indurativ-fibröse Entzündung nicht zustande kommt.

Von nun an wechselt die Gewebsstruktur, wenn wir nach dem noch nicht betroffenen Parenchym fortschreiten, von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld. Das Bild granulomartiger Wucherung macht zunächst einem kernarmen, hyalinen gequollenen Bindegewebe Platz, in dem Epitheltrümmer, abgesprengte, isolierte Gruppen alter Leberzellen und druckatrophische, intratubulöse, epithelialie Gallenkapillaren aufgenommen sind.

Das kollagene Gewebe verliert dann wieder seine sklerotische Beschaffenheit, und man sieht mit der Auflockerung seines Gefüges mehr und mehr parenchymale Verbände auftreten. In einigen umschriebenen Randbezirken des

Knotens ist die Entwicklung dieses Bindegewebes an Parenchymkomplexe gebunden, in denen eine ganz intensive Zentralvenenstauung mit starker Blutanhäufung um die Zentralvene und in den intratubulösen Blutkapillaren stattgefunden hat. Hier und da machen sich deutliche Zeichen der Diapedesisblutung ins Parenchym bemerkbar. Die Leberzellbalken sind stark komprimiert und bieten das Bild degenerativer Fettinfiltration. Die Sternzellen sind weit gebläht und von der Verarbeitung erythrozytären Materials mit eosinophilen Massen und Hämofuscinpigment bis in ihre Ausläufer strotzend gefüllt. Auch die Leberzellen beherbergen Hämoglobintropfen und Blutpigment. An den Gefäßscheiden macht sich schließlich eine nachhaltige Sklerosierung bemerkbar, indem sich feinste kollagene Fäserchen zwischen Kapillarendothel und Leberepithelien schieben und diese von der Blutgefäßwand abheben. Das kollagene Gewebe nimmt dann bei auffallender Kernarmut an Dichtigkeit und Ausdehnung zu, bis es schließlich in breiten Straßen netzförmig das dunkel-protoplasmatische Parenchym zersprengt hat und größere zusammenhängende Komplexe bildet. Diese in der Stauungsinduration aufgegangenen Parenchymverbände unterliegen dann in der pathogenen Einflußsphäre des vordringenden Pilzmyzels der Kompression und Verdichtung von seiten des Nekroseknotens und weiterhin im direkten Kontakt mit diesem der granulomartigen Umbildung, wie ich es oben ausgeführt hatte.

In dem weit überwiegenden Teil der Parenchymumgrenzung des Nekroseknotens beherrschen aber rein druckatrophische Vorgänge das Bild. Die Leberläppchen werden unter dem dehnenden Einfluß der progressiv an Umfang zunehmenden käsigen Massen in die Länge gezogen und stellen sich konzentrisch um den Pilzknoten und dessen bindegewebige Abgrenzung ein. Die Leberzellbalken verschmälern sich hierbei, und es resultiert schließlich ein Mosaik regressiv zugrunde gehender Parenchymelemente, die von einem Netzwerk kollagenen, kernarmen Gewebes eng umschwärt werden. Die Leberzellen haben ihre polygonale Form verloren, erscheinen spindelförmig verkleinert und stellen oft nur noch kernlose Reste dar. Hier und da verstreut findet sich amorphes Gallenpigment in größerem Schollen und in feinkörniger Form.

Das sklerotische Bindegewebe, das aus dem Parenchymuntergang hervorgegangen ist, erfährt dann bei Annäherung des wuchernden Pilzmyzels jene oben wiedergegebene Umgestaltung in ein an außerordentlich großen, jungen Fibroblasten reiches, aber r u n d z e l l e n f r e i e s Granulationsgewebe.

Gleichsam beherrscht wird die weite Umgebung des Nekroseknotens, sowohl in den vereinzelt der Zentralvenenstauung unterliegenden Läppchenverbänden, wie in den weiten, in ihrer Blutzirkulation nicht behinderten Flächen, von einem eigenartigen Bild, dessen Linienführung die z a c k i g e n p o r-t a l e n B i n d e g e w e b s i n s e l n als Konzentrationspunkte nimmt. Die peripheren Winkelstellen werden von einem Kranze epithelialer, in ihrem Verbande sehr locker gefügter Zellschlüche umgeben, die alle Eigenschaften kleinstter präkapillarer Gallengänge aufweisen, (Fig. 1). Sie sind in bestimmter Ordnung gruppiert, indem sie radienförmig im Anschluß an das bindegewebige Zentrum in die Umgebung ausstrahlen. Die Leberläppchen sind in-

folge dieser örtlichen Beziehung der Epithelkanälchen zu den Winkelstellen in ihren Außenbezirken gleichsam in die epithelialen Schläuche aufgeteilt. In den vorgeschriftenen Stadien des Prozesses werden auch die breiten Berührungsflächen der Lobuli von diesen Vorgängen betroffen. Die trabekulären Gebilde fügen sich hier gleichfalls ganz gesetzmäßig der Balkenstruktur ein, so daß die gegenseitige Abgrenzung der Einzelläppchen im Übersichtsbilde infolge des lockeren Zusammenschlusses der Epithelkanälchen noch schärfer wie im normalen Gewebe hervortritt.

Die restierenden Innenteile der Läppchen zeigen, abgesehen von den Stellen, wo die Zentralvenenstauung eingesetzt hat, keine erkennbaren morphologischen Änderungen (Fig. 1, 2). Erst wenn das Gewebe unter den Einfluß der druckatrophischen Wirksamkeit des Nekroseknotens gerät, fällt es samt den Epithelkanälchen in der Lobuliperipherie dem regressiven Untergang anheim, bei gleichzeitiger Beteiligung von proliferierendem, nicht entzündlichem Bindegewebe.

Die Erstlingsveränderungen, die zum Auftreten der um die Winkelstellen orientierten Epithelkanälchen führen, sind in der weiten Umgebung des Nekroseknotens diffus verbreitet, also in Partieen, die ganz abseits von seiner druckatrophischen Einflußsphäre liegen. Im Beginn des Prozesses umlagern hier die neuen Elemente das richtende Zentrum in schmaler diskontinuierlicher Randzone oder haben in einigen Exemplaren eben begonnen, mit ihrer trabekulären Struktur die Leberzellbalken zu substituieren (Fig. 1).

In den von den Nekroseknoten sehr weit entfernten Parenchymteilen, wie z. B. im Lobus triangularis, waren die Epithelkanälchen nicht zur Entwicklung gekommen. Ich komme später auf die epithelialen Zellschläuche in ihren Einzelheiten zurück. Hier kam es mir nur darauf an, einen Umriß der pathologischen Störungen des Lebergefüges zu geben.

Das Glisson'sche Gewebe ist an einer Anzahl von peripheren Winkelstellen durch seine Verdickung auffällig, ohne daß dabei eine Gesetzmäßigkeit in der Anordnung des sehr kernarmen hyalinen Bindegewebes zum Ausdruck käme. Es offenbart sich aber ein unverkennbares Abhängigkeitsverhältnis der Bindegewebsvermehrung von dem örtlichen Auftreten bindegewebig verschlossener Pfortadergefäß, die zum Teil wieder rekanalisiert worden sind. In jedem einzelnen dieser breiten Bindegewebsflecke findet sich eine oft umfangreiche abgerundete Stelle, die an ihrer geschlossenen muskulösen Abgrenzung das ehemalige Blutgefäß erkennen läßt. Anzeichen eines endarteriitischen Prozesses s. str. sind nicht vorhanden. Wahrscheinlich hat es sich hier um Thrombosen gehandelt, die nachher einen bindegewebigen Abschluß fanden und hierbei in kleinen Abschnitten für den Blutstrom wieder durchgängig wurden. Eine lokale Beziehung dieser verbreiterten peripheren Winkelstellen zu den Pilzknoten prägt sich insofern aus, als ihr Vorkommen an deren weitere Umgebung gebunden ist. In der Allgemeinheit hat jedoch das interlobuläre Bindegewebe keine Umfangsvermehrung erfahren. Die Masse der portalen Bindegewebsdreiecke zeigt durchaus die normale Konfiguration (Fig. 1).

Diffus entzündliche Infiltration der capsula Glissonii er mangelt ganz. Dagegen schließen sich vereinzelt in den interlobulären Bindegewebszügen den Pfortaderästen rundliche, abgegrenzte Anhäufungen von lymphatischen Elementen an, die in ihrer knotenartigen Gruppierung dem Aussehen geschwellter Solitärfollikel gleichkommen. Bedeutsamerweise lassen sie in ihrem gleichmäßig dicht gefügten Verband helle endothelartige Kerne von Stützzellen erkennen, die sich zu einem Gerüst zusammenzuschließen scheinen. Durchgängig findet sich in typischer Lagerung an der Grenzlinie vom portalen Bindegewebe in dem umgebenden Kranz der neu entstandenen Epithelkanälchen (eine Infiltrationszone) von Rundzellen, die einheitlich das charakteristische Bild der Plasmazelle n bieten.

Die Gallengänge sind frei von entzündlicher Gewebsneubildung. Ihr Epithel ist überall intakt. Hohe Zylinderzellen mit hellem Protoplasma und basalständigem Kern bilden ihre kontinuierliche Innenauskleidung. Jegliche Zeichen einer Cholangitis oder Periangularcholitis ermangeln. Ein charakteristisches Bild erhalten die größeren Gallengänge in der weiten Nachbarschaft des Nekroseknotens und am Leberhilus durch die massenhafte Aussprossung von Epithelschlüpfen, die in dichter Lagerung wie adenoide Gebilde die unmittelbare Umgebung besetzt halten (Fig. 3). Die Gallengänge kleineren Kalibers verlaufen auf weite Strecken hin in eng gefügten Schlängelungen, die hier und da zu labyrinthartigen Konvoluten schlauhförmiger Gebilde zusammenliegen. In beiden Fällen beschränkt sich die Gallengangswucherung in typischer Weise immer nur auf ein Teilgebiet der interlobulären Bindegewebsflecke und lässt den größten Teil ihrer Fläche frei. Das Lumen der Gallengänge erfährt bei dem Proliferationsprozeß eine beträchtliche Umfangsvermehrung, die oftmals sogar sich zu ampullenartigen Verbreiterungen steigert.

Auch die Gallenblasenschleimhaut hat eine intensive epitheliale Hyperplasie in adenoider Form erfahren. Die Mucosa ist stark verdickt und erfüllt von dicht gelagerten Zylinderzellschlüpfen, die vereinzelt bis in die Muskelschicht der Blasenwandung eindringen.

Wir sehen also zwei Prozesse unabhängig voneinander bestehen. Einmal ist es der progressive Untergang des Lebergewebes durch die nekrotisierende Wirkung der fortschreitenden Pilzvegetation und mechanische Beeinträchtigung des benachbarten Parenchyms durch die Aufquellung der Koagulationsnekrose anheim gefallenen Gewebsbezirke. Die durch die Zentralvenenstauung vereinzelt bedingte Sklerose ist hierbei nur von sekundärer Bedeutung. Ich habe mich mit diesem Hauptanteil in dem Wesen des mykotischen Prozesses in der oben genannten Arbeit des näheren beschäftigt.

Der zweite Vorgang ist an die in der weiten Nachbarschaft der Pilzherde diffus verbreitete Neigung des Gallengangsystems zu intensiver Proliferation geknüpft, ein Prozeß, der gewissermaßen seinen Ausbau erfährt in dem massenhaften Auftreten epithelialer Gallenkapillaren in den peripheren Zonen der Leberläppchen, wo sie in strahlenförmiger Gruppierung um die portalen Bindegewebsinseln ein selbständiges Kanalsystem bilden.

Es erhebt sich die Frage, und damit komme ich auf den K e r n - p u n k t d e r A r b e i t: Welcher Pathogenese haben diese neu entstandenen intratubulösen, epithelialen Gallenkapillaren unterlegen, welchen Weg weisen uns hier ihre Struktureigentümlichkeiten und ihre Begleiterscheinungen? Sind sie Aussprossungen der interlobulären Gallengänge oder sind sie aus einer direkten Umwandlung der Leberzellbalken hervorgegangen? Ich beginne zunächst mit der Schilderung dieser epithelialen Schläuche, um dann die Diskussion der ausgedehnten Proliferationsvorgänge an den Wandelementen der portalen Gallengefäße anzufügen.

Wie ich schon angab, prägt sich die strahlige Verteilung, die das Leberparenchym um die portalen Bindegewebsinseln aufweist, auch in der Konfiguration der neu entstandenen Epithelkanälchen aus. Ihre Anordnung orientiert sofort darüber, daß der Prozeß seine Konzentrationspunkte in den peripheren Winkelstellen der Leberläppchen besitzt, von ihnen seinen Ausgang nimmt. Durch diese Gruppierung der radiär gestellten Schläuche und deren gleichmäßig topographische Verteilung durch die Leberflächen sind die portalen Bindegewebsflecke distinkt gekennzeichnet. Die Epithelkanälchen besitzen eine ausgesprochene trabekuläre Struktur, die noch besonders dadurch zum Ausdruck kommt, daß sie in ihrem Verlauf nach der Läppchenmitte zu im direkten Anschluß an die Leberzellbalken stehen, also eine offensichtliche Einreihung in deren System erfahren haben (Fig. 1, 2). Die Rehleber läßt diesen Vorgang deutlich verfolgen, da die Balkenstruktur ihrer Läppchen — im Gegensatz zur menschlichen Leber — relativ scharf ausgeprägt ist. Kolbige, blind endende Anschwellungen, wie sie von Marchand, Strobe, Meder beschrieben worden sind, konnte ich niemals nachweisen. Vielmehr waren die im einzelnen Schnitt auftretenden kürzeren oder längeren Epithelschläuche in der Reihe der Schnitte immer in kontinuierlichem Verlauf bis zu ihrem Übergang in normale Leberzelltrabekel zu verfolgen. Das umgebende Parenchym bietet sich in normalem Bilde. Es ist frei von anatomisch erkennbaren Veränderungen. Die einzelnen Leberzellen sind in ihrer sphärisch polygonalen Gestalt wohl ausgebildet und zeigen den scharf charakterisierten Kern mit ein oder zwei großen Nukleolen (Fig. 1, 2). Stellenweise enthalten sie die

großen Vakuolen physiologischer Fettinfiltration. Besonders betone ich, daß eine sklerogene Schädigung der Parenchymelemente von seiten der vereinzelt verbreiterten peripheren Winkelstellen der Leberläppchen, bzw. ein Eindringen von fibrillärem Bindegewebe in die Tubuli nicht zum Ausdruck kommt.

Die Abgrenzung des interlobulären Bindegewebes gegen die Randbezirke der aus diesen selbständigen Epithelkanälchen bestehenden Leberläppchen ist scharf gezogen. Sie kommt bei voller Entwicklung des Prozesses besonders da zur Geltung, wo das portale Bindegewebe verbreitert ist. Die interlobulären Gallengefäße sind dann hier bei ihrer Proliferation wohl dichte Schlägelung und Knotenbildung von Epithelschlüchen oder adenoide Umbildung ihrer Wand eingegangen, aber diese gewucherten Gänge schließen sich nicht dem System der intratubulösen, trabekulären Gallenkapillaren an. Letztere bilden vielmehr von dem Bindegewebe scharf abgesetzte Verbände, in derselben Weise, wie sonst die Leberzellbalken in ihrem Zusammenschluß sich scharf von den größeren interlobulären Bindegewebsdreiecken in deren ganzen Peripherie sondern. Die epithelialen Zellschlüche dringen also nicht von den peripheren Winkelstellen in die Außenzonen der Läppchen ein, sondern treten hier ohne Zusammenhang mit den proliferierten interlobulären Gallengefäßen auf. Ähnliche instruktive Bilder zeigen sich an dem Saum der nicht verbreiterten portalen Bindegewebsstraßen (Fig. 1a).

Die Orientierung der einzelnen Elemente der Zellschlüche ist derart, daß sie zwei Reihen dicht stehender, wohl charakterisierter Epithelzellen bilden, die zwischen sich eine deutliche, gleichmäßig kalibrierte Lichtung fassen, die besonders im Querschnitt der Trabekel zur Geltung kommt (Fig. 2, 3). Einen Inhalt beherbergt das Lumen nicht, besonders fehlt eine Stauungsinjektion mit Galle. Die Epithelzellen zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Epithelen präkapillarer Gallengänge, mit denen sie sowohl die kubische Gestalt und die basale Kernlagerung, wie die helle Tinktion des Protoplasmas gemeinsam haben (Fig. 2). Verfolgt man die Zellschlüche in der Richtung nach dem unveränderten Parenchym in den inneren Teilen der Leberläppchen, so drängen sich die einzelnen Elemente der Epithelschlüche dichter aneinander, decken sich gleichsam dachziegelartig, und es treten unregelmäßig gelagerte Zellen auf, die der typischen Gestaltung der Gallengangsepithelien entbehrn (Fig. 2). Die Zellgrenzen verschwinden und die Kerne liegen dicht gehäuft mehr zentral in den Zellen. Gleichwohl tragen sie ihre Hauptcharaktere: das helle Protoplasma und den ovalen, chromatinarmen Kern. Voraussetzung für die Darstellung solcher Gewebsstrukturen sind ganz dünne Schnitte (5μ). Eine Schnittstärke von 10μ verwehrt schon einen gesicherten Einblick.

Äußerst prägnante Bilder bieten Anfangsstadien des Prozesses. Namentlich gestatten solche Stellen ein detailliertes Studium, wo die portalen Bindegewebsdreiecke nicht verbreitert sind, und in unmittelbarer Annäherung an diese die ersten trabekulären Gallenkapillaren in den angrenzenden Leber-

läppchen auftauchen. In dem Verbande einzelner Leberzellbalken, ohne daß seine Balkenanordnung sich lockerte, sieht man im Anschluß an große sphärisch-polygonale Leberzellen ohne Übergangsbilder plötzlich deutliche Zelldifferenzen auftreten (Fig. 2). In dem Verlauf der einzelnen Trabekel erscheint an Stelle des Leberparenchyms ein der Zellgrenzen entbehrendes, synzytiumartiges Protoplasma, dessen mikrochemische Reaktion identisch ist mit der Nuance der hellen Protoplasmafärbung der Gallengangsepithelien und scharf kontrastiert zu der dunkleren Eigenfarbe der angrenzenden Leberzellen. Die feinste Granulierung, die die Plasmosomen der letzteren vermitteln, fehlt. In dem synzytialen Protoplasma treten dicht gedrängt Kerne auf, die sowohl in ihrer ovalen Form wie in ihrer Chromatinlagerung, die mehrere kleinere Nukleolen und ein spinnewebenartiges Gerüst erkennen läßt, typische Veränderungen gegenüber den runden dunkleren, gewöhnlich mit einem großen Nukleolus ausgestatteten Leberzellkernen aufweisen. Durch dieses Kernbild und die helle Protoplasmation charakterisieren sich die neuen Elemente der Leberzellbalken offensichtlich als den Gallengangsepithelien sehr nahestehende Gebilde. In der Tat nehmen die neuen Zellen im trabekulären Verlauf sehr bald jenen ausgeprägten Epithelcharakter an, der sie an die Seite der Gallengangsepithelien stellt. Ihr Protoplasma erfährt eine deutliche Abgrenzung, wobei sich die einzeln Zellen wie Bausteine um ein Lumen formieren.

Ich betone, daß die Leberzellen vor ihrem Anschluß an die neu auftretenden Elemente keinerlei Zeichen einer degenerativen Veränderung aufweisen. Dicht gefügt, schließt sich eine voll entwickelte Leberzelle an die andere, bis man plötzlich eine oder die andere Leberzelle unter Aufhellung ihres Plasmas mit mehreren ovalen, kleineren, hellen Kernen ausgerüstet sieht. Es können sich dann noch 3, 4 wohl ausgebildete Leberzellen diskontinuierlich im Trabekel anschließen (Fig. 1, 2,a), aber damit verschwindet das Parenchym und überläßt seine Stelle den neuen Zellbalken. Mitten im Leberläppchen, also ganz ohne räumliche Beziehung zu dem um die peripheren Winkelstellen sich abspielenden Prozeß, waren diese Vorgänge nicht zu beobachten. Eine besonders klare Vorstellung von der Entstehung der Epithelkanälchen geben auch jene Stellen, wie sie Figur 2 in b veranschaulicht. Man sieht hier einen normalen Leberzellbalken, dessen zwei Leberzellen die von ihrem Ektoplasma gebildete Gallenkapillare zwischen sich einschließen. Dicht daneben ist in dem schlauchförmigen, quer getroffenen Gebilde eine Aufteilung der zwei Leberzellen in mehrere Zellelemente erfolgt, unter Wahrung des zentralen Lumens.

Zugleich mit dem Auftreten der differenten Vorstufen der Gallengangsepithelien macht sich eine außerordentliche Auflösung der Balkenstruktur bemerkbar (Fig. 1, 2). Sie resultiert einmal aus einer wesentlichen Verschmälerung, der die Trabekel unter scharfer Zeichnung ihrer Linienbegrenzung beim Übergang der Leberzellen in das synzytiale Protoplasma unterliegen. Die Verjüngung kann sich so nachdrücklich geltend machen, daß die modifizierten Balken nur noch den halben Durchmesser der früheren haben. Dann aber wird die Dissoziation des Lebergefüges auch noch

durch eine Erweiterung der perikapillaren Lymphspalten vermittelt, die schließlich im weiteren Verlauf das Hauptmoment bei diesem Vorgang ausmacht. Man sieht bei starker Vergrößerung, wie bereits mit dem ersten Auftreten der Gallenkapillarelemente die feinsten Fäserchen zwischen diesen und den intertrabekulären Blutkapillaren durch eine Flüssigkeit weit auseinander geschoben werden, die außer reichlichen Plasmazellen keine körpusskulären Gebilde enthält. Je ausgeprägter sich die neuen Epithelverbände zu Gallenkapillaren differenzieren, um so stärker macht sich das Ödem geltend. Es sind dann weite Räume, die die einzelnen Epithelkanälchen voneinander trennen, und es scheint, als ob eine Reduktion in der Zahl der neuen Zellbalken eingetreten wäre, die nicht mehr der Menge der ursprünglichen Leberzellbalken entspricht. Eine nähere vergleichsweise Betrachtung der verschiedenen Entwicklungsphasen des Prozesses lehrt aber sofort, daß es sich hier lediglich um die Folge der ödematösen Aufquellung des Lebergerüsts handelt. Die einzelnen Trabekel werden weit auseinander geschoben, sind demnach über eine größere Fläche verbreitet, als sie sie früher einnahmen und gewähren so den Anschein, als ob sie in ihrer Verbreitung beim Übergang in die durch das benachbarte Ödem noch obendrein fester gefügten Leberzellbalken deren Menge nicht mehr gleichkämen (Fig. 1).

In der starken Ausbildung des Ödems findet es auch seine Erklärung, daß die Epithelkanälchen bei vorgesetztem Prozeß in ihrem Zusammenschluß ein weitmaschiges Netzwerk darbieten, dessen einzelne Stränge sich weitgängig teilen, um dann so in der Reihe der Schnitte in Zusammenhang zu treten. Die ehemaligen Leberzellbalken werden samt ihren Verbindungsstücken durch das Ödem in ihrer gegenseitigen Lagerung weit gedehnt und erfahren so mit dem trabekulären Auftreten der Gallenkapillarelemente ihren netzförmigen Ausbau. Die gleiche Vorstellung des ödematösen Zustandes vermittelt jenes Phänomen, daß im Bereich der Epithelkanälchenverbreitung die intratubulösen Blutkapillaren eine auffallende Verengerung erfahren, während umgekehrt die Gefäßramifikationen im umgebenden Leberparenchym eine breite Strombahn bieten. Stellen, wie sie in Fig. 3 wiedergegeben sind, veranschaulichen sehr deutlich dieses gegensätzliche Verhältnis. Ich hatte zunächst daran gedacht, dieses Ödem als Hydrops ex vacuo auffassen zu müssen, der mit der Verschmälerung der Leberzellbalken sich in den leergewordenen Räumen entwickelt hätte. Sicher würde dann aber eher der kapillare Blutstrom eine Erweiterung erfahren haben, wie der Prozeß auch in der Tat sich bei der Teleangiektasis der Rinderleber¹⁾ gestaltet, wo primäre Degeneration der Leberzellen den Blutkapillaren auf der Außenseite den örtlichen Widerstand nimmt. Ergänzend hierzu bemerke ich, daß ich nirgends bei der Entwicklung der Epithelkanälchen Untergangerscheinungen an einzelnen Leberzellbalken, noch auch später an voll differenzierten trabekulären Gallenkapillaren beobachten konnte. Trotzdem möchte ich eine Rückbildung einzelner Epithelkanälchen nicht apodiktisch außer Bereich der Möglichkeit

¹⁾ Jaeger, Die Teleangiektasis der Leber der Bovinen. Arch. f. Tierheilk. Bd. 33.

stellen. Wir wissen, daß auch bei der teilweisen Umbildung der embryonalen Leberzylinder zu den Ductus biliferi — ein Prozeß, der unseren Vorgängen fast gleichkommt, wie ich noch zeigen werde —, eine Reduktion einzelner Zweige des Netzwerks der Leberzylinder abläuft, ohne daß man den sichtbaren Ausdruck hierfür gefunden hätte.

Ein charakteristisches Bild wird der ödematösen Grundsubstanz, in der die Epithelkanälchen aufgenommen sind, durch das *reiche Vorkommen von lymphozytären Plasmazellen* gegeben (Fig. 1, 2). Sie sind durch den fast stets typischen Radkern, besonders aber durch dessen exzentrische Lage und den hellen Hof charakterisiert, der an der der Hauptmasse des Zelleibs zugekehrten Seite im Protoplasma zum Ausdruck kommt. Er ist von allerfeinsten Wabenwänden durchzogen, die *Schridde* neuerdings als Negativ einer perinukleären Granulaanhäufung identifiziert hat. Das umgebende Zytoplasma hat sich auffallend dunkel gefärbt und fällt dadurch distinkt schon bei schwacher Vergrößerung unter den übrigen Zellen des Gewebes auf. Zwischen den Plasmazellen erkennt man auch einige *Lymphozyten*, die noch ihren *typischen, chromatinreichen Kern* aufweisen, dabei aber eine *deutliche Vermehrung ihres Plasmas* erfahren haben, das zugleich in seiner dunkleren Tönung eine *starke Chromophilie* an den Tag legt. Hier und da begegnet man auch Elementen, von denen man nicht sagen kann, sind sie als Lymphozyten, sind sie bereits als Plasmazellen anzusprechen. Man kann sich bei genauem Studium des Eindrucks nicht erwehren, daß die Plasmazellen als solche nicht aus dem Blutstrom ausgewandert sind, sondern *Fortentwicklungsstäden emigrierter, kleiner Lymphozyten* darstellen. Ich konnte wenigstens Plasmazellen in keinem Falle innerhalb von Blutgefäßen nachweisen, dagegen vereinzelt Lymphozyten. Dieser Entstehungsmodus würde ja auch der weitverbreiteten Anschauung entsprechen, wonach die Plasmazellen von Lymphozyten herzuleiten sind. Nur *U n n a* und *Le o E h r l i c h* betrachten sie als Derivate des fixen Bindegewebes. Für den vorliegenden Fall kann dieser Auffassung jedenfalls nicht Rechnung getragen werden, denn die Bindegewebs-elemente spielen hier bei dem Prozeß eine durchaus passive Rolle, erleiden sogar durch das Ödem eine erhebliche strukturelle Beeinträchtigung. Auf der anderen Seite findet ihre mutmaßlich genetische Beziehung zu den *kleinen Lymphozyten* hier ihren bestimmteren Ausdruck in den *Übergangsstufen von diesen zu Plasmazellen*. Hyalinzenlen und Schaumzellen, wie sie *U n n a* als auf dem Wege der Degeneration befindliche Plasmazellen beschrieb, waren nicht zu finden.

Bereits mit der Entstehung der ersten differenten Vorstufen der Gallenkapillarepithelien erscheinen die Plasmazellen, oft noch in räumlicher Beziehung zu morphologisch intakten Leberzellen, auf dem Plan. Sie drängen sich scharenweise in den hier noch beschränkten ödematösen perikapillaren Lymphräumen zusammen, um dann mit der weiteren Auflockerung des Gewebes sich vereinzelt zu verbreiten (Fig. 1, 2). Für die weitere Ausbildung des Prozesses ist es typisch, daß eine *dichte Anhäufung der Plasma-*

zellen im Umkreis der portalen Bindegewebsflecke stattfindet da, wo sich der kranzförmig herum gelagerte Verband der neu entstandenen trabekulären Gallenkapillaren anschließt. Ich möchte dieses Phänomen gleichfalls als den Ausdruck jener vorher diskutierten ödematischen Aufquellung im Bereiche der Epithelkanälchen betrachten. In der Verbreitung des interlobulären Bindegewebes selbst verschwinden die Plasmazellen gänzlich aus dem Bilde.

Das geschilderte Strukturbild beherrscht in seinem überaus zierlichen Gefüge und seiner klaren Linienführung die weite Umgebung der mykotischen Käseknoten. Der Prozeß kann dabei solche Ausbildung erfahren, daß ganze Leberläppchen von dem lockeren Gefüge der trabekulären Epithelkanälchen ersetzt sind. Mit der Annäherung an das Pilzmyzel verwischen sich die feineren Details, und es machen sich die von den aufgequollenen Käsemassen ausgelösten druckatrophischen Vorgänge geltend. Das noch erhaltene Parenchym der in ihren Außenzonen von den Epithelkanälchen erfüllten Leberläppchen ist durchzogen von einem feinen Geflecht sehr kernarmen Bindegewebes, die Leberzellen sind kleiner, dunkler geworden und haben ihren sphärisch-polygonalen Contour eingebüßt. Jene scharf gezeichneten Vorgänge, wie sie sich außerhalb der mechanischen Einflußsphäre der Käseknoten so instruktiv abspielten, sind stark getrübt und lassen den oben beschriebenen Prozeß nicht mehr klar erkennen. Schließlich gehen in den Grenzpartien zu dem nekrotischen Gewebe die periportalen Verbände der neu entstandenen Gallenkapillaren wie die restierenden Leberzellkomplexe einheitlich in der Sklerose auf.

Von dem interlobulären Gallengangssystem hatte ich schon allgemein berichtet, daß es allenthalben in der weiten Umgebung der Pilzherde in intensiven Wucherungsvorgängen begriffen ist. Gleichmäßig in ihrem ganzen Umkreis haben die Gallengänge eine dichte Aussprössung von drüsenaartigen Epithelschlüchen erfahren, und zwar erfolgt diese in geschlossener Phalanx nach außen, nicht in planlos infiltrativem Wachstum, so daß die entstandenen Schläuche, was ich betonen möchte, einen scharf begrenzten Kranz um das zentral gelegene Ausgangslumen bilden (Fig. 3). Nirgends findet eine Annäherung an die neu entstandenen Epithelkanälchen in den Außenzonen der benachbarten Leberläppchen statt. Das den Binnenraum der Gallengänge auskleidende Epithel zeigt die distinkten Contouren seines typischen Baus und unterliegt nirgends einer Schwellung oder sonstigen degenerativen Erscheinung.

Der Entwicklungsmodus dieser drüsenaartigen Formationen geht in der Weise vor sich, daß sich die Epithelien der Gallengänge als Zeichen üppiger Zellproduktion an einer Stelle zusammendrängen, sich untereinander verschieben und schließlich in toto sich ausbuchen. Die so in der Gallengangswand entstandenen Alveolen senken sich dann in das umgebende Bindegewebe ein in Form von Epithelschlüchen mit scharf konturiertem Lumen, die bei ihrem weiteren Vordringen neue sekundäre und tertiäre Sprossen treiben. Auch diese Teilstücke, die an ihrem distalen Ende mit kolbigen Anschwellungen

ausgestattet sind, erscheinen bereits kanalisiert. Eine Membrana propria, der die Elemente der gesproßten Ausläufer aufsitzen würden, fehlt gänzlich. Die Epithelien sind in ihrem kanalförmigen Gefüge unmittelbar in das umgebende Stroma eingelassen.

Die Verlaufsrichtung der drüsigen Ausläufer ist eine ausgesprochen zentrifugale. Die vielen seitensständigen Sprossen bringen es aber mit sich, daß im einzelnen Flächenbilde die Epithelkanälchen in den verschiedensten Richtungen auftreten. Eine Anastomosierung der Sprossen untereinander findet nicht statt.

Eine besonders intensive Wucherung ist an den Gallengefäßen im Bereich des Leberhilus abgelaufen. Die Epithelproliferation in der Wandung hat hier einmal lange Schläuche gezeitigt, die stark geschlängelten Verlauf nehmen und sich neben ihrem evertierenden Wachstum vereinzelt auch invertierend in Form von Einbuchtungen ins Lumen, als axipetal, verbreitet haben. Eine Mehrschichtigkeit ist nirgends zu beobachten.

Die gebildeten Sprossen entsprechen in ihrer elementaren Zusammensetzung dem Gallengangsepithel. Sie behalten dessen charakteristische Beschaffenheit, vielleicht, daß es stellenweise eine mehr kubische Form bei der Proliferation annimmt. Im übrigen herrscht eine große Uniformität. Scharf differenziert erscheinen aber die jüngsten, kolbig verdickten Sprossen, die bei schon vorgeschrittener Gallengangswucherung deren ganze Peripherie besetzt halten. Diese Knospenbildungen bestehen aus acinös, um ein Lumen gelagerten bläschenförmigen, sich gegenseitig abplattenden Epithelien, deren Protoplasma eine nachhaltige Aufhellung erfahren hat, und deren Kern basal ganz an den Zellcontour gedrückt ist. Fürs erste glaubt man Schleimdrüsen vor sich zu aben. Bei starker Vergrößerung ergeben sich aber in der Protoplasmastruktur Differenzen, die ihnen mehr eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bau acinöser Eiweißdrüsen geben. Es ist ein ganz aufgelichtetes Plasma, das von feinsten, hellen Plasmosomen erfüllt ist. Im Verband der Epithelschläuche mit den ihnen aufsitzenden Knospen kann man exakt beobachten, wie dieses scharf differenzierte Epithel beim Übergang aus den Endacinis in die fortlaufenden Epithelkanälchen seine typischen Merkmale einbüßt und sich mit Übergangsstufen von zwei, drei Zellen in das charakteristische, dunklere und kubische Gallengangsepithel umbildet. Offenbar handelt es sich hier um Jugendformen von Gallengangsepithelien, die bei ihrer intensiven Wucherung ihren vollentwickelten Charakter nicht bewahren können, nach ihrer Teilung aber bald die typische Struktur erhalten. Absonderungsprodukte sind in den Lichtungen der drüsigen Sproßbildungen nirgends vorhanden. Nur in einzelnen Lumina findet sich in geringerer Menge eine detritusartige Masse, die offenbar von dem Untergang einzelner Epithelien herzuleiten ist. Schleimbildung macht sich nirgends bemerkbar.

Die gewucherten drüsigen Formationen sind in ein lockeres Bindegewebe eingebettet, dessen Bestandteile durch Flüssigkeit mehr oder weniger auseinandergeschoben sind. Bedeutsamerweise ist dieses ödematöse Stroma scharf gegenüber dem umgebenden Portalgewebe, dessen hyaline Lamellen eine intensive Kontrastwirkung bedingen (Fig. 3).

Eine weite Ausbreitung gewinnt das Ödem in den proliferierten Wandungen der größeren Gallenkanäle, wo es hier und da förmlich ballonartig die Epithelauskleidung nach dem Binnenraum zu vortreibt (Fig. 3, a). In den Zwischenräumen der adenoiden Gallengänge gruppieren sich, gleich wie zwischen den trabekulären Gallenkapillaren in den Leberläppchen, massenhaft Plasmazellen, die sich stellenweise in dichtem Gedränge geradezu anhäufen. Sie erfüllen nur das Stroma. Das Epithel ist frei von ihnen. Von anderen Rundzellen treten vereinzelt noch kleine Lymphozyten auf, die wieder jene oben beschriebenen Fortentwicklungsstädiengruppen zu Plasmazellen bieten. Außerdem enthalten die gesproßten Ausläufer in ihrer Epithelauskleidung hier und da eosinophile Leukozyten mit dichtester Granulaanhäufung, die oftmals die angrenzenden Epithelzellen vollkommen plattdrückt.

Die gleichen Vorgänge spielen sich in der Gallenblasenwand ab. Jene Luschka'schen Gänge, die einfache Ausstülpungen des Oberflächenepithels darstellen, haben hier eine intensive Verbreitung erfahren, so daß sie in ihrer Gesamtheit eine merkliche Verdickung der Gallenblasenwand bewirkt haben. An dieser ist aber nur die Mukosa beteiligt. Die Muskularis ist in den Sproßungsprozeß nicht einbezogen worden. Proliferationsvorgänge am Epithel in axipetaler Richtung, also in Form von Papillen, fehlen. Desgleichen konnte keine Schleimdrüsusbildung beobachtet werden, wie sie Aschoff z. B. in steinhaltigen Blasen vorgefunden hatte. Nur jene hellen Acini, wie ich sie oben in der Peripherie der wuchernden Gallengangswände beschrieb, geben auch hier dem Strukturbilde ein charakteristisches Aussehen, das bei erster Betrachtung in der Tat sehr an Schleimdrüsusbildung erinnert. Von dem Epithel möchte ich noch bemerken, daß es bei seiner Wucherung keine Fettropfen mehr aufweist, wie sie das normale Gallenblasenepithel als Ausdruck einer physiologischen Fettresorption zeigt. Plasmazellen und die vereinzelten eosinophilen Elemente finden die gleiche Verbreitung wie in den adenoiden Gallengängen.

Ich bin damit am Ende der Charakterisierung des Strukturbildes. Welche Orientierung erhalten wir nun aus der Natur und der Herkunft der neu entstandenen, intratubulösen Epithelkanälchen bei kritischer Verwertung der histologischen Daten?

Wenn wir ihr architektonisches Gefüge zunächst ins Auge fassen, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß es sich hier wie in allen bisher beobachteten Fällen ihres Auftretens um Bildungen handelt, die dem Gallengangssystem, nicht dem Leberparenchym angehören. Morphologisch gleichen sie sowohl in ihrer Linienführung wie in dem Zellcharakter der Wandelementen den präkapillären Gallengängen. Physiologisch haben sie durch die Injektion, die Ackermann, Ribbert gelegentlich ihres

regenerativen Auftretens bei Parenchymuntergang vom Ductus hepaticus her ausführten, die gleiche Identifizierung erfahren.

Es erhebt sich die Frage, wie haben wir uns im vorliegenden Falle zu ihrer *histogenetischen Deutung*, zu ihrer Herkunft zu stellen. Sind sie durch Aussprößung präformierter interlobulärer Gallengänge zuwege gekommen oder haben wir sie aus einer *Umwandlung von Leberzellbalken* herzuleiten?

Bei der mikroskopischen Betrachtung fesselten unsere Aufmerksamkeit vor allem jene Bilder, wo der Anschluß der kranztartig verbreiteten Kanälchenverbände nach der Mitte zu an das portale Bindegewebe, in entgegengesetzter Richtung an das umgebende Leberparenchym erfolgte. An der ersten Stelle sahen wir den dicht gefügten Rahmen der epithelialen Zellschlüche entweder von interlobulären Bindegewebssdreiecken ausstrahlen, die überhaupt keine Gallengangssproßung aufwiesen. Hier hatten sich also selbständige Gallenkapillaren entwickelt, ohne daß daran das interlobuläre Gallengangssystem räumlich beteiligt und selbst in Proliferation begriffen war. Hatte dagegen hier jene adenoide Gallengangswucherung stattgefunden, der zugleich eine Verbreiterung des kollagenen Gewebes parallel lief, so waren die Verbände der Epithelkanälchen in scharf gezogener Grenzlinie gegen das hyalinverdickte Bindegewebe der Glisson'schen Kapsel abgesetzt. Charakteristischerweise war dieser Wucherungsprozeß der portalen Gallenwege immer an ein, zwei oder drei umschriebenen Stellen der verbreiterten, größeren Bindegewebsinseln lokalisiert. Niemals traf er in den letzteren auch nur annähernd einen größeren Teil der peripheren Außenbezirke, von einer allseitigen strahligen Gallengangsaussprößung hier gar nicht zu reden. Demgegenüber stellten sich die Epithelkanälchen wie Leberzellbalken senkrecht zu den konzentrisch verlaufenden Lamellen des portalen Bindegewebes ein und waren bei dem Kontakt mit diesen wie abgeschnitten. Verfolgte man sie in der Reihe der Bilder, so fehlte auch da ihr Übergang in das gewucherte interlobuläre Kanalsystem. Nur vereinzelt ist ein Anschluß vorhanden. Dieses Mißverhältnis ist bei der Zahl der in den einzelnen Flächen verbreiteten Epithelkanälchen ein ganz auffälliges.

Im Gegensatz hierzu kam dieses Phänomen in den von M a r - c h a n d , M e d e r , S t r ö b e beschriebenen Fällen, wo sich die Epithelkanälchen als Einleitung eines regenerativen Ersatzes für untergegangenes Leberparenchym einstellten, nicht zum Ausdruck. Es konnte hier bei der regenerativen Zellneubildung tatsächlich ein Aussprossen der interlobulären Gallengänge nach den benachbarten Acinusflächen nachgewiesen werden. Es erfolgte also die strahlige Verbreitung der Epithelschlüche aus dem Be- reiche der portalen Bindegewebsinseln heraus. Dabei drangen die wuchernden Gallenkanälchen im Verein mit entzündlicher Bindegewebsproliferation in das degenerierende oder bereits zu- grunde gegangene Parenchym ein, so daß jene Abgrenzung zwischen intratubulösen epithelialen Gallenkapillaren und gewucherten interlobulären Gallengangsschläuchen, wie sie den vorliegenden Prozeß charakterisiert, nicht zustande kommen konnte.

Von grundsätzlich gleicher Bedeutung für das Wesen des Prozesses sind die räumlichen Beziehungen, welche die Verbände der Epithelkanälchen zu dem umgebenden Leberparenchym halten, resp. die Erscheinungen, die sich bei ihrer progressiven Aus- breitung einstellen. In den vorher genannten Fällen regenerativer Hyperplasie begegnete man in der Nachbarschaft überall De- generationserscheinungen an den Leberzellen, wenn nicht das Parenchym überhaupt schon zugrunde gegangen war. An den distalen Enden der Epithelkanälchen wurden dann von den Auto- ren kolbige Anschwellungen beschrieben, die erkennen ließen, wie sich die Weiterverbreitung der Epithelkanälchen in der Tat durch Sprossung vollzog¹⁾.

In einem ganz anderen Bilde zeigte sich der Kontakt zwischen Epithelkanälchen und umgebendem Leberparenchym in der mykotischen Rehleber. Nirgends präsentierte sich auf dem Wege der Degeneration befindliche Elemente, nirgends Untergangsscheinun- gungen, die im Sinne der Anbahnung eines vikariierenden Ersatzes mit dem Auftreten der epithelialen Gallenkapillaren in ursäch- lichen Zusammenhang hätten gebracht werden können. In direk-

¹⁾ Den gleichen Bildungsmodus sahen wir in der Rehleber bei der umschriebenen adenoiden Proliferation der interlobulären Gallen- gänge ablaufen, im augenfälligen Gegensatz zu der Ausbreitung der intratubulösen Epithelkanälchen.

tem Anschluß an die in voller Integrität befindlichen Leberzellen traten ganz unvermittelt, gleichsam unmotiviert, kleinere, hell-protoplasmatische Epithelien auf, die den Verlauf des Leberzellbalkens weiter fortführten, nur daß dieser in seinem neuen Gefüge eine Verschmälerung erfuhr. Man sah, wie auch diskontinuierlich eine einzelne Leberzelle sich in mehrere solche kleine Elemente aufgeteilt hatte. Die neuen, an Stelle der Leberzellen auftretenden Epithelien zeigten in ihrer Gestaltung von vornherein einen ausgesprochenen Anklang an Gallengangsepithelien, deren typischen Charakter sie dann in ihrem trabekulären Verlauf schon nach einer kurzen Reihe von Zellfolgen annahmen.

Faßt man diese verschiedenen Dinge zusammen, so drängt sich einem geradezu die Deutung auf, daß die neuen entstehenden Gallenkappillaren nur zu den Leberzellbalken in genetischer Beziehung stehen können, nicht zu dem interlobulären Gallengangssystem. Die Übergangsbilder zum normalen Parenchym lassen einzig die Interpretation zu, daß sich die neuen Gallengangselemente von den Leberzellen herleiten, die Leberzellbalken das Material zur Bildung der Epithelschlüche geliefert haben. Man kann im Verbande der Balkenstruktur die symptomenlose Vermehrung, bzw. Aufteilung der Leberzellen halb beobachten, wobei nicht Tochtergebilde resultieren, die den Mutterzellen gleichen, sondern, wie ich zeigte, Zellen, die mit den embryonalen Schwesternelementen der Leberzellen, den Gallengangsepithelien identisch sind. Leberzellen wie Gallengangsepithelien leiten sich bekanntlich entwicklungsgeschichtlich von den gleichen Ausgangselementen her, den Zellen der aus dem cranialen Lebergang hervorsprossenden Leberzylinder. Auf einem späteren Stadium der Ontogenese bilden sich dann diese zum Teil zu den Ductus biliferi um, indem ihre Zellen zu kubischen, bzw. zylindrischen Auskleidungselementen sich umformen. Zum anderen Teil differenzieren sich die Zellen weiter und erfahren ihre chemische Einstellung als galleszernierende Elemente. In analoger Weise, nur in umgekehrter Richtung, läuft der Prozeß offenbar hier ab, indem die Leberzellen aus ihrem parenchymalen, also sicher hoch spezialisierten Zustand in den einer lediglich auskleidenden Zelle übergehen. Wir werden uns

darüber nicht zweifelhaft sein können, daß dieser Vorgang den Charakter eines Rückbildungsprozesses in sich schließt, daß mit der Aufteilung der Leberzellen eine Rückkehr zum embryonalen Typus erfolgt. Interessanterweise kommen die anfangs in ihrem synzytialen Zusammenschluß direkt embryonal anmutenden Zellen sehr bald in ihrer formalen Ausgestaltung und in ihrem funktionellen Wert den auskleidenden Gallengangsepithelien gleich, also dem anderen Entwicklungszweige der embryonalen Leberzylinder.

In diesem Sinne präsentieren sich die Epithelkanälchen als entdifferenzierte Leberzellbalken¹⁾. Es sind entgegengesetzt verlaufende Vorgänge, wie sie bei akuter Leberatrophie mit Ausgang in teilweise Regeneration und ähnlichen, im Prinzip gleichen Prozessen beschrieben worden sind. Dieser Wesensunterschied gewinnt noch an Schärfe durch zwei weitere, gegensätzliche Momente. Zum einen war bei den vergleichsweise genannten Prozessen die regeneratorische Bedeutung der von den präkapillaren Gängen ausgehenden Gallenkapillarsprossen in der nachfolgenden Umwandlung der Zellzüge in Leberzellbalken gegeben²⁾.

Dieser Endzweck findet bei dem Auftreten der Epithelkanälchen in der mykotischen Rehleber keine Basis, da ein einleitender Parenchymuntergang sich nicht bemerkbar macht. Zum anderen fehlt hier das Kriterium, welches dort die Epithelschlüche sofort als Sprossungen des interlobulären Gangsystems erkennen ließ: Dort das Phänomen der direkten Fortsetzung der portalen Gallen-

¹⁾ Einer ähnlichen Erscheinung begegnen wir bei der aus den Schweißdrüsengängen vor sich gehenden Epithelialisierung granulierender Hautflächen. Mit der Wiederherstellung der einfachsten Funktion des Deckepithels treten auch hier höher differenzierte Formen für niedriger differenzierte ein.

²⁾ Merkwürdigerweise begegnet man hier in der Literatur bei den Autoren, die zu dieser Frage Stellung nahmen, stets der Anschauung, daß es sich bei diesen regenerativen Gallengangssprossen mit folgender Umwandlung ihrer Elemente in Leberzellen um eine Wiederholung des embryonalen Entstehungsmodus der Leber handelt. Nach den obigen Darstellungen über Leberentwicklung ist das nicht zutreffend. Die Leber entwickelt sich nicht embryonal aus Gallengangsepithelien, also funktionell schon fixierten Elementen, sondern aus den Zellen der Leberzylinder.

gangswucherung in das angrenzende, im Untergang befindliche Parenchym, hier gegen die portalen Bindegewebsflecke die scharfe Abgrenzung der kranzartigen Kanälchenverbände, die an Stelle der Leberzellbalken den Außenbezirken der sonst normalen Leberläppchen in größerer oder geringerer Ausdehnung eingefügt sind.

Analog dem progressiven Auftreten epithelialer Gallengangselemente in den Epithelbalken der Leberläppchen findet bedeutsamerweise eine solche Massenzunahme der Gallengangsepithelien auch in dem interlobulären Kanalsystem statt, nur daß sie hier sich aus einer Proliferation der präexistenten herleiten. Allenthalben sind die Gallengänge von einem dichten Rahmen epithelialer Wandaussprössungen umgeben. Diese Wucherungsvorgänge erfahren bisweilen eine solche Intensität, daß eine wahre Adenombildung in den Gallengangswänden Platz greift, wenn sie auch nicht in der für das Adenom pathognomonischen Weise ihre körperliche Selbstständigkeit erfährt. Es handelt sich also hier wie dort bei den neu entstandenen Epithelformationen um keine prinzipiell differenten Bildungen. In beiden Fällen sind es Gebilde, deren Elemente Gallengangsepithelien darstellen.

Neben dieser morphologischen Übereinstimmung sind es aber noch zwei Begleiterscheinungen, die einander an beiden Orten parallel laufen. Sowohl bei dem Auftreten der trabekulären Gallenkapillaren in den Außenzonen der Leberläppchen wie bei den Sprossungsvorgängen in den Wandungen der interlobulären Gallengänge werden die Zwischenräume, das Stroma der neu entstandenen Epithelkanälchen, in einen exquisit ödematösen Zustand übergeführt und des anderen massenhaft von Plasmazellen erfüllt. Wenn ich zunächst die letztere Erscheinung diskutiere, so wird man sich nicht der Einsicht verschließen können, daß diese Elemente in ihrem reichen Auftreten gewissen Bedürfnissen der hier in der Entwicklung begriffenen Epithelkanälchen genügen, daß sie jedenfalls eine wichtige Bedeutung für den Prozeß haben müssen. Als entzündliche Erscheinung sensu strenuo können sie nicht angesprochen werden, denn es fehlen sonst alle Kriterien für

einen solchen Vorgang. Da phagozytierende Plasmazellen nicht zu beobachten waren, glaubte ich ihnen den Wert eines Nährmaterials vindizieren zu müssen, das sie den neu entstandenen Gallengangsepithelien vermittelten. Aber die Überlegung, daß ja die Plasmazellen offenbar erst an Ort und Stelle aus den kleinen Lymphozyten sich entwickelt hatten, ließ mich auch davon abstehen. Wir können daher nur noch der Vorstellung Raum geben, daß mit der reichen Bildung von Gallengangsepithelien, also spezifisch charakterisierter Auskleidungselemente hypothetische Stoffe resultieren, die eine Chemotaxis auf kleine Lymphozyten ausüben, und dann, indem sie von diesen aufgenommen werden, deren Weiterentwicklung zu Plasmazellen bewirken, wie ich es oben beschrieben hatte. Jedenfalls sind sie sowohl bei der interlobulären Gallengangsaussprössung wie bei der Umwandlung der Leberzellbalken zu selbständigen Gallenkapillaren eine spezifische Erscheinung. Hier reiht sich dann an beiden Orten als zweite — jenes Ödem an, das schon mit dem ersten Auftreten neuer Gallengangsepithelien sich bemerkbar macht. Die physiologische Dignität dieses Ödems ist schwer zu beurteilen. Histologisch charakterisiert es sich jedenfalls nicht als entzündliches. Wir können uns nur mit der allgemein gehaltenen Deutung begnügen, daß es den interessanten Ausdruck offenbar jener intensiven Stoffwechselvorgänge darstellt, die bei der umfangreichen Ausbildung in ihrer Konstitution scharf charakterisierter Gallengangsepithelien ablaufen werden. Seine weitere Erklärung muß in suspenso bleiben.

Würdigen wir an den erörterten drei Phänomenen: morphologische Übereinstimmung, dichte Ansammlung von Plasmazellen, ausgebreitetes Ödem, — ihren gleichzeitigen Ausdruck an beiden Orten des Prozesses, — und berücksichtigen wir dabei auch noch die embryologische Einheit, die Gallengangsepithelien und Leberzellen bilden, in ihrer ganzen Bedeutung für die Sachlage: Wir werden dann darüber keine Zweifel haben dürfen, daß die adenomatöse Entartung der interlobulären Gallengänge und die progressive Umwandlung der Leberzellbalken zu selbständigen epithelialen Gallenkapillaren eine gemeinsame ätiologische Basis besitzen,

daß die Ursache der Gallengangswucherung zugleich auch das Auftreten der Epithelkanälchen veranlaßt. Gallengangsepithelien wie Leberzellen proliferieren, nur daß die letzteren hierbei morphologisch wie physiologisch in den Zustand epithelialer Auskleidungselemente zurückfallen, wie ihn die ersten darstellten, als sie bei ihrer Bildung aus dem entwicklungsgeschichtlich gleichen Ausgangstypus, den Leberzyldern, keine Höherentwicklung erfuhren: bei der Aufteilung der Leberzellen scheidet hier also das Moment ihrer Weiterdifferenzierung aus.

Diese Überlegung scheint mir den Weg zur Erkenntnis der hier ablaufenden Vorgänge zu weisen. Um klar zu sehen, will ich gleich vornweg bemerken, daß sowohl das mechanische Moment der Gallenstauung für die Pathogenese der portalen und intratubulösen Gallengangsverbreitung ausschaltet — denn nirgends macht sich eine Behinderung des Gallenabflusses bemerkbar — als auch irgendwelcher Entzündungsreiz. Ich wiederhole, daß es sich bei den zahlreichen Rundzellen im Gefüge der neu entstandenen Gallenwege nur um Plasmazellen handelt. Epithelschwellung, Gefäßerweiterung, Endothel- und Fibroplastensprossung ermangeln gänzlich. Ich habe dargelegt, wie wir zu der Anschauung gedrängt werden, daß die Leberzellen als Schwesterelemente der Gallengangsepithelien bei ihrer Proliferation und dabei erfolgenden Umwandlung in diese ihre artgleichen Zellen ähnlichen Einflüssen unterliegen werden, wie die charakterisierten Gallengangsepithelien bei ihrer gleichzeitig auftretenden Wucherung. Die übereinstimmenden Erscheinungsformen an beiden Orten lassen uns nur die Auffassung, daß beide Vorgänge koordiniert sind. Es handelt sich, wenn ich die gemeinsamen Beziehungen in einem einzigen Ausdruck zusammenfasse, um einen organoiden Prozeß, der im Entwicklungsgebiet der embryonalen Leberzyliner abläuft.

Damit treten wir in eine Fragestellung ein, die immer im Mittelpunkt des Interesses gestanden hat. In der Organologie hat man seit langem gelernt, chemische jeweils spezifische Körper für die Gestaltung, genauer Differenzierung einzelner Organsysteme in Anspruch zu nehmen. Eine ganze Reihe experimentell geführter Belege liegt hier zugrunde. Dem analog werden wir auch bei dem

vorliegenden Prozeß mit dem Wirken einer organogenen Substanz, eines seinem Wesen nach freilich unbekannten chemischen Reizes zu rechnen haben, der, wie er in anderen Fällen z. B. eine organoide Tumorbildung in die Wege leitet — ich verweise auf meine demnächst erscheinenden Tumorenarbeiten —, hier mit seiner spezifischen Irritation die Gallengangselemente und die höher differenzierten Abkömmlinge der Leberzyylinder, die Leberzellen trifft und ihre organoide, keineswegs planlose Wucherung bewirkt. Die gleichsinnige Wirkung jenes auf das Gallengangsepithel abgestimmten chemischen Körpers — auf die Leberzellen offenbart sich um so eher unserer Erkenntnis, als sicherlich bei den engen genetischen Beziehungen der Gallengangsepithelien und Leberzellen letztere physiologisch, d. h. in ihrer chemischen Konstitution über gleiche chemische Komponenten verfügen, die dann von dem organogenen Stoff in derselben Weise verankert werden wie die entsprechenden Körper der Gallengangsepithelien. Der Effekt ist der gleiche: hier wie dort die Zellvermehrung.

Wenn wir dann speziell die Entdifferenzierung der Leberzellbalken, ihre Umwandlung zu selbständigen epithelialen Gallenkapillaren ins Auge fassen, so ist es leicht verständlich, daß jene chemischen Stoffe, welche die Leberzellen differenzierter, bzw. in solch chemischer Konstitution als sezernierende Elemente erhielten, mit dem Auftreten des proliferativ wirkenden Körpers zum Ausfall kamen. Die durch den letzteren bedingte Änderung in dem Chemismus der Leberzellen ließ offenbar nicht mehr die Bindung spezifischer Leberzellstoffe zu. Demzufolge sanken die Leberzellen bei ihrer Wucherung in die chemische und organische Einstellung ihrer der Höherdifferenzierung ermangelnden Schwesterelemente, der Gallengangsepithelien, zurück, was sowohl in dem Verlust ihres funktionellen Wertes wie morphologisch zum Ausdruck kam. Nur so wären die Vorgänge, die sich hier im Gallengangssystem, bzw. im Leberparenchym abspielen, einer einheitlichen Erklärung einzufügen.

In umgekehrter Richtung verläuft ersichtlicherweise der Prozeß in den Fällen, wo die Epithelkanälchen als Sproßbildungen der interlobulären Gallengänge bei Parenchymuntergang regenerativ

aufreten, indem sie sich in weiterer Folge zu Leberzellen ausbilden. Hier muß also jener chemische Körper, dessen Wirksamkeit in der mykotischen Rehleber mit der Vermehrung der Leberzellen ausfiel, neu in den Chemismus der proliferierten Gallengangsepithelien eingetreten sein, um deren Höherdifferenzierung zu sekretorischen Elementen zu bedingen. Die oben bezeichneten organoïden Entwicklungsmöglichkeiten finden in diesen prinzipiell gleich gearteten, nur umgekehrt verlaufenden Vorgängen einen bestimmteren Ausdruck.

Ich bekenne, daß diese Ausführungen sich auf hypothetischem Gebiete bewegen. Aber ich meine, daß wir nicht länger zögern dürfen, die chemische Erkenntnis normaler Lebensvorgänge auch für die Pathologie fruchtbar zu verwerten. Es genügt nicht, die Tatsachen zu konstatieren, um dann an ihnen vorbeizugehen, ohne ihre Vorgänge dem Rahmen der Biologie eingefügt zu haben. Es bedarf ja doch keines Hinweises, daß die pathologische Physiologie im Prinzip sich in den gleichen Bahnen abspielen wird wie die normalen biologischen Prozesse. Warum sollten wir da nicht unser Wissen, das uns über die letzteren zu Gebote steht, den erkenntnistheoretischen Vorstellungen über die ersteren nutzbar machen. Schon manche Hypothese hat sich in diesem Sinne fruchtbar gestaltet, ohne daß sie selbst in ihren Ausgangspunkten materiell zu fassen war.

Die Quelle für den organogenen Reiz wird nur in der chemischen Leistung des in der Leber wuchernden *Aspergillus* zu suchen sein. Ich wüßte keiner anderen Erklärung Raum zu geben, als daß eben seine Stoffwechselprodukte das organogen wirkende Moment in sich fassen. Eine Veranschaulichung dieser Pathogenese liefert der Verbreitungsmodus des Prozesses. Je näher seine Konzentrationspunkte, die portalen Bindegewebsinseln, dem Pilzherde gelagert sind, um so intensiver laufen die Wucherungs- und Umbildungsvorgänge ab und umgekehrt. Das einheitliche Prinzip ihrer Lokalisation, ihre Anordnungsweise in bzw. um die peripheren Winkelstellen der Leberläppchen deutet mit Sicherheit darauf hin, daß die organoïde Reizwirkung auf dem Wege der in den Gallengangswandungen verlaufenden Lymphbahnen durch die portalen Bindegewebs-

straßen verschleppt wurde und von hier aus den Leberchemismus irritierte.

Präzisieren wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen, so ist hier das massenhafte Auftreten der Epithelkanälchen aus einem organoïden Wucherungsprozeß im Entwicklungsbereich der embryonalen Leberzylinder zu erklären, der mit einer Entdifferenzierung ihrer höchst organisierten Elemente, der Leberzellen, einhergeht. Die Faktoren, die zum Ausgangspunkt werden, sind in der Stoffwechselosphäre des Aspergillusherdes gegeben, aus der organogene Wuchs-, bzw. Reizstoffe hervorgehen. Diesen organogenen Einflüssen verdanken — als Kombinationseffekt — ihre Entstehung sowohl die adenoiden Proliferationsvorgänge an den interlobulären Gallengefäß en wie das progressive Auftreten der intratubulösen trabekulären Gallenkapillaren. Es sind, wenn auch prinzipiell gleiche, so doch wieder verschiedene Erscheinungsformen des gleichen organoïden Prozesses. Sein durch die Aspergillusvegetation ausgelöstes Auftreten gestaltet sich ganz unabhängig von dem Parenchymuntergang, der in der allernächsten Nachbarschaft der Pilzknoten abläuft. Er verhält sich in deren weiterer Umgebung progressiv mit der allmählichen Ausbreitung der Pilzherde. Ein zweckdienlicher Regenerationsvorgang, wie er in anderen Fällen bei der Entstehung der Epithelkanälchen auf dem Wege einer interlobulären Gallengangsaussprössung Geltung findet, schaltet hier aus.

Mit dieser Erkenntnis kommt den pathologisch sich bildenden, intratubulösen selbständigen Gallenkapillaren keine ätiologische Einheit zu. Es ergibt sich eine Doppelung in ihrer Pathogenese. Auf der einen Seite stehen die Fälle, wo die Epithelkanälchen der regenerative Ausdruck der interlobulären Gallengangsaussprössung sind, mit nachfolgender Umwandlung in Parenchymelemente. Andererseits können, wie im vorliegenden Falle, die Epithelkanälchen aus einer Umwandlung, einer Entdifferenzierung der Leberzellbalken hervorgehen, die der Effekt eines organoïden Reizes im Entwicklungsbereich der embryonalen Leberzylinder ist. Den Schlüssel zu dieser Erkenntnis bot die Verquickung der intra-

tubulösen Epithelkanälchenbildung mit dem Proliferationsprozeß an dem interlobulären Gallengangssystem, wo die Vorgänge sich unter den gleichen charakteristischen Begleiterscheinungen abspielten.

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, ob nicht das pathologische Auftreten der trabekulären Gallenkapillaren auch bei anderen Leberprozessen einer im Prinzip gleichen Ätiologie unterlegen, also aus einer Umbildung der Leberzellbalken seinen Ausgang genommen hat.

Die Resultate wirken auch befruchtend auf die Erkenntnis organoider Bildungsvorgänge, wie sie der Tumorenogenese zugrunde liegen. Wir lernten hier organogen wirkende Stoffe kennen, die in ihrer offenbar scharf umrissenen chemischen Konstitution mit ihrem proliferativen Reiz ein bestimmtes, abgeschlossenes, embryonales Entwicklungsgebiet trafen. Dabei bewirkten sie, daß die höher organisierten Elemente desselben ihrer besonderen chemischen Einstellung, die ihnen ihre parenchymalen Aufgaben gewährleistete, verlustig gingen und in jenes Stadium zurückfielen, das ihren embryonalen Ausgangszellen bei dem Mangel einer Höherentwicklung vorbehalten war: ein für die Organopathie hoch bedeutsamer Prozeß. Wie wenig trennt ihn im Prinzip von jenen Vorgängen, die schließlich zur Tumorbildung führen, wenn wir uns nur bequemen, das ausgeprägt Organoide, das in der Erscheinungsform der Geschwülste liegt¹⁾, vorurteilsfrei einzusehen. Eine Fülle von Beweismaterial steht in dieser Richtung zu Gebote. Die Pathogenese der intratubulösen trabekulären Gallenkapillaren bietet hier einen weiteren instruktiven Beitrag zu der Erkenntnis des Wesens organogen wirkender stofflicher Reize und der von ihnen ausgelösten organoiden Bildungsvorgänge.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Fig. 1. Peripherische Randpartie eines periportalen kranzförmigen Verbandes selbständiger intralobulärer Gallenkapillaren. Man sieht im Verlauf der Leberzellbalken die intakten dunklen Leberzellen übergehen in

¹⁾ Siehe Jaeger, „Zur Kritik des Geschwulstproblems“. Berliner Tierärztliche Wochenschrift, 1908, Nr. 4 u. 5.

das hier noch synzytiale helle Protoplasma der neu entstandenen Epithelkanälchen. Beachte den Unterschied der Kernbildung an beiden Orten. a scheinbar diskontinuierliche Aufteilung der Leberzellen zu Gallenkapillarepithelien; b eine normale, von zwei Leberzellen gebildete Gallenkapillare und daneben eine pathologische, durch Aufteilung und Umwandlung der Leberzellen entstandene; c Ödem des intertrabekulären Gewebes; d Plasmazellen; e kleine Lymphozyten; f intratubulöse Pfortaderkapillare mit zwei Lymphozyten und einer Plasmazelle.

- Fig. 2. Gallenkapillarbildung um eine nicht verbreiterte, peripherische Winkelstelle der Leberläppchen. a interlobuläres Gewebe mit Pfortaderast und Gallengang. Man sieht von hier die neuen Epithelkanälchen ausstrahlen. Ringsherum tritt mit ihnen in der Peripherie das normale Leberparenchym in Verbindung. Links von der interlobulären Winkelstelle hat die Umwandlung der Leberzellbalken erst an einigen Stellen eingesetzt. Beachte zwischen den Gallenkanälchen überall den ödematösen Zustand des Zwischengewebes und die massenhaften Plasmazellen.
- Fig. 3. Größerer interlobulärer Gallengang am Leberhilus mit dichter adenoider Wandaussprössung. a stark entwickeltes Ödem des Stromas, das sonst überall von Plasmazellen gefüllt ist; b die hellen, von bläschenförmigen Zellen gebildeten kolbigen Endspangen der gewucherten Epithelschlüsse.

V.

Die Periarteriitis nodosa.

Eine vergleichend-pathologische Studie.

(Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut zu Frankfurt a. M.)

Von

Dr. Alfred Jaeger, Tierarzt,

Frankfurt a. M.

(Hierzu 3 Textfiguren.)

Herr Professor Lüpk^e, Stuttgart, machte gelegentlich der dort abgehaltenen Naturforscherversammlung in der Deutschen Pathologischen Gesellschaft Mitteilungen über eine beim Axiswild beobachtete, enzootisch auftretende Blutgefäßkrankung, die allgemeines Interesse hervorriefen. Nach seinen Angaben waren Jahrzehnte hindurch aus dem im Favoritepark zu Ludwigsburg gehalte-

