

pathologisch-anatomische Grundlagen haben, muß späteren Untersuchern vorbehalten bleiben.

L i t e r a t u r.

1. Wegelin, Über Bronchitis obliterans nach Fremdkörperaspiration. In Zieglers Beiträgen zur pathologischen Anatomie. 43. Band. 1908. S. 438 (mit Literatur). — Ernst, Körperchen von feinem, strahligem Bau (Sphärrokristalle) im Krebsgewebe. In den Verhandlungen der Deutschen Patholog. Gesellschaft. Jena 1906. S. 142.

IX.

Ein Beitrag zur Morphologie der kompensatorischen Leberhypertrophie.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

K u r t R o c h s.

Über die Frage der kompensatorischen Leberhypertrophie ist, besonders seit P o n f i c k s²⁵ grundlegenden, experimentellen und histologischen Untersuchungen, viel gearbeitet worden. Trotzdem gehen noch in verschiedenen Fragen die Ansichten der einzelnen Autoren weit auseinander.

Die einschlägige Literatur beginnt in den Jahren 1883/84 mit den Arbeiten einiger italienischer Autoren wie C o l u c c i¹⁾, T i z o n i¹⁾ und G r i f f i n i¹⁾, die im wesentlichen aber über Regeneration von Wundnarben in der Leber berichteten. Dann folgte 86 die bedeutende Arbeit P o d w y s s o z k i s²³, die nach seinen eigenen Worten auch hauptsächlich „ein Studium der Wundheilung in der Leber“ war. Doch hat er schon vieles beschrieben, was auch für die Verhältnisse bei der kompensatorischen Hypertrophie von großer Bedeutung ist. So wies schon er durch seine Tierversuche nach, daß zur vollkommenen Regeneration von Lebergewebe eine Wucherung von Gallengängen und Bindegewebe nicht genüge, es müsse dazu kommen die Wucherung der Leberzellen selbst.

Die eigentliche Bearbeitung des Gebietes der kompensatorischen Leberhypertrophie selbst begann aber erst mit den Arbeiten P o n f i c k s²⁴. Ihm folgten dann auf experimentellen Gebiet v. M e i s t e r¹⁶, Z a d o c - C o h n³⁰ und neuerdings C a r r a r o⁴. Darin stimmen sie alle überein, daß bei der Regeneration von Lebergewebe das wesentliche Moment die Wucherung der Leberzellen selbst ist, wie schon P o d w y s s o z k i ausgesprochen hatte, den Gallengangswucherungen schreiben sie nur eine untergeordnete Rolle zu²⁾. Da es sich bei diesen Versuchen um plötzliche Ausschaltung verhältnismäßig großer Abschnitte von Lebergewebe handelte, traten stets, entsprechend der stürmischen Ersatzwucherung (P o n f i c k), zahlreiche Mitosen in Leberzellen und Gallengängen auf. Einer wie großen Regeneration die Leber fähig ist, bewiesen besonders die Kaninchenversuche P o n f i c k s und v. M e i s t e r s.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen experimentellen Befunden stehen die Verhältnisse bei der kompensatorischen Hypertrophie der menschlichen Lebern.

¹⁾ Zitiert nach K r e t z¹⁴.

²⁾ C a r r a r o kommt zu dem Resultat, daß sich die neugebildeten Gallengänge nie in Leberzellen umwandeln.

Zunächst handelt es sich hier um kranke Individuen, was aber nicht von großer Bedeutung ist. Das Wesentliche ist, daß die Ersatzwucherung hier meist eine chronische, entsprechend der chronischen Schädigung ist. In den verhältnismäßig wenigen Fällen jedoch, wo akute Prozesse beschrieben wurden, besteht eine völlige Analogie mit den experimentellen Befunden.

So fand Orth¹⁸ Mitosenbildung in einem Fall von Lebergewebserreißung, es traten Wucherungsvorgänge an Gallengangsepithelien und Leberzellen auf, amitotische Teilung und Riesenzellbildung war mehr auf die Nachbarschaft der Ruptur beschränkt, während sich mitotische Zellteilung weiter im Parenchym verbreitete. Der Fall ist von Heile⁷ näher beschrieben worden. Besonders lehrreich sind in dieser Beziehung die neuerdings von Hübshmann¹⁶ veröffentlichten Befunde, der drei Lebern mit miliaren Nekrosen bei Typhus abdominalis und eine Leber bei Pocken untersuchte. In den vier Fällen hatte eine schwere akute Schädigung des Leberparenchyms eingesetzt, in allen Fällen fanden sich reichlich Mitosen, besonders in den mittleren Partien der Läppchen.

Das typische und häufigste Beispiel einer chronisch verlaufenden Ersatzwucherung in der Leber ist die Zirrhose, die ja nach Kretz^{12 13 14} „ein chronischer, herdweiser, rekrudeszierender degenerativer Prozeß mit eingeschobenen Regenerationen von Leberparenchym ist“. Trotzdem sicher eine herdweise Regeneration da ist, findet man bei der Zirrhose und ebenso bei anderen chronisch verlaufenden Regenerationsprozessen in der Leber äußerst selten Mitosen. Diese Verhältnisse sollen später noch ausführlicher erörtert werden.

Die reichhaltige einschlägige Literatur hat Kretz¹⁴, dann neuerdings 1907 Melchior¹⁷ ausführlich zusammengefaßt, es sollen hier noch einmal kurz die strittigen Punkte und dann besonders, soweit nicht schon geschehen, die neueste Literatur behandelt werden.

Die am meisten noch umstrittene Frage auf diesem Gebiet betrifft die Zirrhose, es handelt sich darum: Sind die zahlreichen Gallengänge in der zirrhotischen Leber und ihre Übergänge in Leberzellen so zu erklären, daß aus gewucherten Gallengängen neue Leberzellen gebildet werden, oder ist das Gegenteil der Fall, entstehen neue Gallengänge aus Leberzellen, die aus spezifischen Zellelementen zu kleinen kubischen Zellen entdifferenziert sind?

Orth^{19 20 21} vertritt die Ansicht, daß es sich um atrophische entdifferenzierte Leberzellbalken handelt, die zu gallengangähnlichen Gebilden geworden sind. Im Aschoffschen Lehrbuch heißt es: „Die Neubildung von Leberzellen geht meist von den bestehenden Zellen aus, erfolgt aber bisweilen auch in beschränktem Maße auf dem Umwege der Gallengangswucherung, indem sich die Auskleidung der Gallengänge in Leberzellen umwandelt.“

Die neueren ausführlichen Untersuchungen von Goldzieher und Bokay⁶ sollen, ebenso wie die übrige Literatur, in der Besprechung nach Beschreibung unserer Fälle erörtert werden.

Einer besonderen Erwähnung bedarf noch die Literatur über die Regeneration von Lebergewebe mit Übergang in Geschwulstgewebe, hier können von den zahlreichen Veröffentlichungen, die zum größten Teil in den erwähnten Referaten besprochen sind, nur einige und besonders die in den letzten Jahren erschienenen erörtert werden.

Erst sei erwähnt die Arbeit von Schmieden²⁶, der zunächst 15 von Simmonds und drei von Siegenbeck von Heukelom beschriebene Fälle von multipler Adenombildung in der Leber zitiert und feststellt, daß von 19 (inklusive des Schmiedenschen Falles) beschriebenen Fällen 18 mit Zirrhose kombiniert waren. Unter ausführlicher Beschreibung seines Falles stellt er die sichere Stufenleiter Zirrhose—Degeneration—Regeneration—Adenom—Karzinom fest. Schmieden kommt zu dem Resultat, daß die adenomatösen Bildungen, welche reichlich Mitosen zeigen, von Zellen ausgehen, welche kleiner sind als die Leberzellen, aber deutlich von diesen, nicht von den Gallengängen, abstammen. Schmieden kommt dann zusammenfassend zu dem Schluß, daß man zwei Arten der Ersatzwucherung der Leber beobachten kann, 1. den embryonalen Typhus, Gallengangswucherung mit Umwandlung der Gallengangsepithelien in Leberzellen. Man findet ihn in ganz akuten Fällen, so bei experimentellen Untersuchungen, bei Menschen nur bei der akuten gelben Leberatrophie, wo die Leber in wenigen Tagen die Hälfte ihres sezernierenden Parenchyms verlieren kann. Für alle übrigen mehr chronisch verlaufenden Prozesse nimmt auch Schmieden eine Ersatzwucherung, von den Leberzellen selbst ausgehend, an. Jedoch legen, wie erwähnt, Autoren wie: Podwyssozki²³, Ponfick^{24 25} und v. Meister¹⁶ auch in ihren experimentellen Befunden den Hauptwert auf die Wucherung der Leberzellen selbst. Von größerer Bedeutung wäre die Gallengangswucherung also nur bei der akuten gelben Leberatrophie.

Dann sei erwähnt die Arbeit Barbaccis², der die Adenomliteratur noch einmal ausführlich zusammenfaßt und einen Fall von multipler knotiger Hypertrophie ohne Adenombildung beschreibt.

Neuerdings kommt Löhlein¹⁵ bei der Untersuchung dreier Fälle von primärem Leberkarzinom zu dem Resultat: zwei dieser Fälle legen die Annahme sehr nahe, „daß diese maligne Wucherung sich zuweilen auf dem Boden einer anfangs gutartigen Regeneration des Leberparenchyms entwickelt“. In einem Falle nimmt er als Ausgang der malignen Wucherung die Gallengangsepithelien, im anderen die Leberzellen an. Die auf diese Verhältnisse bezüglichen Resultate der ausführlichen Untersuchung von Goldzieher und Bokay⁶ sind noch später zu erwähnen. Es bleibt noch ein neuerdings von Tschistowitsch²⁹ beschriebener Fall übrig. Er beschreibt einen eigenartigen Umbau der Leber bei alter Milzsklerose und Perisplenitis. Es traten pallisadenartige Leberzellssäulen auf, die zum Teil eine karzinomartige Anordnung der Leberzellen aufwiesen mit Karyokinesen und Einwachsen in Portavenen. Eine Zirrhose war auffälligerweise nicht da, doch war ein früherer Untergang des Leberparenchyms noch deutlich an Zelldegeneration in verschiedenen Gebieten. Tschistowitsch nennt diese Veränderung „maligne Leberhyperplasie“ („Regenerationshyperplasie?“).

Es sei mir nun gestattet, in folgendem mehrere Fälle¹⁾ zu beschreiben, die eine kompensatorische Hypertrophie des Restlebergewebes teils schon makroskopisch sicher zeigten, teils als sehr wahrscheinlich annehmen ließen und mikroskopisch sowohl typische und häufig beobachtete als auch seltenere Befunde aufwiesen.

Zunächst sei zur Technik bemerkt, daß die Fälle 1 und 4 bis 7, welche im Museum des pathologischen Institutes der Universität aufbewahrt sind, in Kaiserling'scher Lösung, die Fälle 2 und 3 in Formol und Müller-Formol nach Orth, von Fall 3 außerdem noch zwei Stücke nur in absolutem Alkohol fixiert wurden. Die Stücke wurden dann in steigendem Alkohol gehärtet und eingebettet. An Färbungen wurden angewandt: Hämalaun, van Gieson, Hämalaun-Eosin, rote Elastika- und blaue Elastikafärbung, ferner bei Fall 3 die Pappenheim'sche Methylgrün-Pyroninfärbung, welche mir bei den anderen Fällen, wo keine rein Alkoholfixierten Stücke da waren, nicht gut gelang. Ferner wurden Gefrierschnitte mit Hämalaun-Sudan gefärbt.

¹⁾ Die Fälle 1 und 5 sind von Geh.-Rat Orth²¹ in seinem Jahresbericht bereits erwähnt worden.

Dann sei voraus bemerkt, daß bei Größenangaben über Leberläppchen und Leberzellen immer Läppchen mit möglichst wenig Fettinfiltration und, wo nicht anders angegeben, fettfreie Zellen der Messung zugrunde gelegt sind. Bei Messung von Leberzellbalken wurden stets solche mit nur zwei Zellreihen gemessen, weil Balken mit mehr Zellreihen dadurch vorgetäuscht werden können, daß die Vereinigungsstellen zweier oder mehrerer Balken getroffen sind. Gemessen wurde mit einem Leitz'schen Okularmikrometer und nach der von Leitz gegebenen Tabelle umgerechnet.

Die Befunde der untersuchten Organe waren folgende:

Fall 1. Sekt.-Nr. 515, 1910. R. K., Tapezierer, 63 Jahre. Station: Ca.-Baracke. Aufgenommen 8. Februar 1910, gestorben 19. April 1910 nachm. 11¼ Uhr. Seziert 2. Mai im Staats-examen. Geheimrat Orth.

Klinische Diagnose: Lebergeschwulst.

Sektionsdiagnose: Primärer Krebs des Colon sigmoideum. Große Metastasen im rechten Leberlappen mit fast völligem Schwund des Lebergewebes, nächtige Hypertrophie des linken und unteren hinteren Lappens (ein vorderer ist nicht besonders abgegrenzt), zahlreiche kleinere metastatische Knoten in diesen, nur an der Porta ist der Krebs von rechts in größerer Ausdehnung nach links herüber gewachsen. Etwa 20 cm lange, im ganzen dem rechten Rippenbogen parallele, medialwärts etwa 6 cm, lateralwärts etwa 4 cm vom Rippenbogen entfernte junge schmale Narbe, neben der noch die Narben der Stichkanäle gut sichtbar sind. Allgemeine Arteriosklerose, starke Mediaverkalkung in den Arterien der unteren Extremitäten.

Da die Leiche im Staatsexamen seziert war, ist ein ausführliches Sektionsprotokoll nicht vorhanden. Es wurde daher die in Kaiserling'scher Lösung konservierte Leber beschrieben am 12. März 1912.

An der Leber fällt zunächst ihre enorme Größe auf, Maße 31 : 25 : 13 cm, die des linken Lappens für sich allein betragen nach Höhe, sagittalem und querm Durchmesser 20 : 13 : 10 cm. Kapsel ist überall zart und durchsichtig. Die Gestalt der Oberfläche ist äußerst uneben, es springen besonders im rechten Lappen Knoten von hellgraugelber Farbe hervor, dazwischen liegen graubraune tiefer liegende Partien. Der rechte Lappen besteht fast ganz aus den vorspringenden Geschwulstknoten, welche überall zu mächtigen Massen konfluieren sind, das dazwischenliegende graubraune Lebergewebe macht etwa kaum den 20. Teil der Knoten aus. Die Größe dieser Knoten beträgt von Erbsen- bis zu klein Apfelgröße, sehr häufig haben sie in der Mitte eine Delle. Zwischen den Knoten finden sich an mehreren Stellen sehr tiefe, einige Zentimeter lange narbige Einziehungen.

Im linken Lappen dagegen sind zwar auch die gelbgrauen Knoten vorhanden, sie erreichen jedoch höchstens Walnußgröße und machen nur einen kleinen Bruchteil des Lebergewebes aus, das außerdem mehr hellgelbbraun ist als die Reste des Lebergewebes rechts.

Auf der Schnittfläche zeigen sich dieselben Verhältnisse, im rechten Lappen überall vorquellende Geschwulstknoten mit äußerst minimalen Resten zwischenliegenden dunklen braunen Lebergewebes, das die Läppchenzeichnung noch erkennen läßt. Links nur vereinzelt kleine bis erbsengroße prominierende gelbe Knoten, noch weniger als unter der Oberfläche, dazwischen gut erhaltenes gelbbraunes Lebergewebe, das deutlich Läppchenzeichnung aufweist. Auf der unteren Fläche zeigt die Leber eigentümliche Gestaltveränderungen. Ein Lobus quadratus ist nicht mehr zu erkennen, seine Abgrenzung gegen den linken Lappen ist völlig geschwunden. Es macht den Eindruck, als ob durch Wucherung des Lebergewebes der Lobus quadratus mit dem linken Lappen verschmolzen ist. Der Lobus caudatus springt sehr stark vor, seine Maße sind nach Länge, Breite und Tiefe 7 : 4 : 3 cm. Im Bereiche der Porta hepatis ist insofern ein Unterschied von den übrigen Verhältnissen, als hier die hellgelben Geschwulstknoten in etwa kleinapfelgroßer Ausdehnung auch in den linken Lappen hineingewachsen sind. Die Gallenblase war abpräpariert.

Untersucht wurden aus dem linken Lappen: ein Stück mitten heraus, ein Stück vom hinteren Rand, eins vom Hauptschnitt, eins vom vorderen Rand, ein Stück vom Lobus Spigelii, vom rechten Lappen ein Stück Hauptschnitt und ein Stück vom Rand.

Mikroskopische Beschreibung.

Linker Lappen: Leberläppchen sind zum Teil deutlich vergrößert. Die Vergrößerung ist ungleichmäßig, die einzelnen Radii der Läppchen sind verschieden groß, so daß der Abstand Vena centralis zu Vena portae (bzw. peripherisches Bindegewebe) in den einzelnen Quadranten der Läppchen verschieden ist. Es fanden sich, stets Läppchen mit genau quer geschnittener Vena centralis gemessen, bei mehreren Läppchen folgende Zahlen, um einige Beispiele anzugeben: Läppchen 1: 1700 : 400 μ , 1700 : 700 μ , also Durchmesser 2,1 : 2,4 mm; Läppchen 2: 900 : 1100 μ , 1500 : 1500 μ , also Durchmesser 2 : 3 mm; Läppchen 3: Durchmesser 2,7 mm; Läppchen 4: Durchmesser 2,5 mm. Dann wurden an vielen Stellen, wo keine Läppchen deutlich abgegrenzt waren, die Entfernung Vena portae: Vena centralis an Stellen mit genau quer oder ganz längs getroffener Vena centralis gemessen. Es fanden sich folgende Zahlen: 0,8 mm, 1,8 mm, 1 mm, 0,6 mm, 1,4 mm, 0,65 mm, 0,5 mm; also im allgemeinen war eine sichere Vergrößerung da.

Die Läppchenstruktur und die radiäre Anordnung der Leberzellen ist überall erhalten; nur um die Karzinomknoten findet sich eine Kompression der umliegenden Leberzellbalken, die eine konzentrisch geschichtete Schale bilden. Außerdem findet sich vereinzelt Stauungsatrophie, wo die atrophischen Leberzellen sehr stark braun pigmentiert sind und oft große pyknotische Kerne haben. Abgesehen von diesen zwei Arten atrophischer Balkchen sind die übrigen Leberzellbalken fast überall gut erhalten, aber von ganz verschiedener Größe. Es finden sich schmale Läppchen, die 20 bis 30 μ breit sind, breitere und ganz breite, 45 bis 55 μ , vereinzelt sogar solche bis 60 μ Breite. Es ist ein sehr häufiges Bild, daß die breiten Leberzellbalken knotenförmig angeordnet sind und nach dem periportal Bindegewebe zu liegen. In den Knoten erscheinen die Leberzellbalken stärker gewunden als in den übrigen Partien der Leber. Zwischen ihnen ziehen in Reihen die kleinen schmalen Balken, welche sowohl nach der Peripherie als auch, und das häufiger, mehr im Zentrum nach der Vena centralis zu liegen. Sie bilden häufig eine konzentrische Schale um die Knoten mit breiten Balken. Die Größe der eben beschriebenen Knoten ist durchschnittlich etwa $\frac{1}{2}$ mm.

Die Kerne sind, abgesehen von den erwähnten Stellen mit Kompression und Stauungsatrophie, wo vielfach keine oder nur mangelhafte, pyknotische Kernfärbung ist, im übrigen Lebergewebe überall gut gefärbt. Man kann deutlich nach der Größe zwei verschiedene Arten Kerne unterscheiden. Die überwiegende Mehrzahl ist 6 bis 8 μ groß, aber es finden sich ziemlich häufig, auch bei starker Vergrößerung (Leitz Objektiv 7, Okular 1) in jedem Gesichtsfeld mehrere etwa doppelt so große Kerne, die zum Teil sehr intensiv gefärbt sind, so daß kein Kernkörperchen zu erkennen ist. Zum Teil sind sie deutlich bläschenförmig mit Kernkörperchen. Die kleinen 6 bis 8 μ großen Kerne haben fast überall bläschenförmiges Aussehen mit schönem Chromatingerüst und Kernkörperchen. Es fällt auf, daß die großen dunklen Kerne bisweilen gehäuft in den schmalen Zellbalken liegen. Aber man findet sie auch häufig, oft zu zweien, in den sehr breiten Zellbalken, teilweise sind sie 15 bis 18 μ groß. Was die Anordnung der Kerne betrifft, so findet man häufig sehr deutlich Stellen, wo die normal großen Kerne abnorm gehäuft liegen, und zwar sowohl in schmalen als auch in den breiten Balken. Letzteres besonders in Stücken aus der Mitte der Leber, wo daneben Partien mit nekrotischen und kernlosen Zellen sind, ohne daß sich ein besonderer Grund, wie Kompression, für das Zugrundegehen finden läßt. Die meisten Zellen sind einkernig, doch finden sich in jedem Gesichtsfeld bei st. Vergr. viele zweikernige Zellen, vereinzelt drei- und vierkernige. Sehr häufig sind Achter- und Biskuitform der Kerne. Mitosen sind in den Leberzellen nicht zu finden, wohl aber in den Karzinomzellen.

Von den, die gewöhnlichen Farben wie Hämalun gut annehmenden Leberzellen, die ein körnig-fädiges Plasma haben, unterscheidet sich eine besondere Zellform, die den schon von früheren Autoren beschriebenen hellen Zellen entspricht. In ihrer Größe und der Beschaffenheit des Kernes entsprechen sie im allgemeinen den anderen Leberzellen, vereinzelt jedoch sind sie sehr groß und haben einen sehr großen Kern. Nie enthalten sie Fett oder Pigment. Ihr Protoplasma ist ganz hell, von einigen etwas dunkler gefärbten feinen Fäden durchzogen. Einige haben zwei sehr große Kerne, welche sich gegenseitig abplatteten. Es entstehen Bilder, als ob hier eben eine Kernteilung

stattgefunden hätte. Ihr Vorkommen ist ziemlich selten, doch treten sie in den breiten Zellbalken an einzelnen Stellen unverkennbar gehäuft auf.

Wie van Gieson-Färbungen zeigen, ist das periportale Bindegewebe kaum vermehrt. Neubildungen von gallengangähnlichen Zellbalken sind nicht da.

Im Gegensatz zu diesen Verhältnissen im linken Lappen und im Lobus Spigelii ist das Parenchym des rechten Lappens durch das Karzinom fast völlig zerstört, man sieht nur noch Reste atrophischer Leberzellbalken, die größtenteils verfettet sind. Ferner starke Stauungsatrophie. Das Karzinom ist ein Adenokarzinom.

Eine kurze Epikrise des Falles ergibt, daß im rechten Leberlappen ein chronischer, wohl sicher Jahre dauernder Zerstörungsprozeß stattgefunden hatte, der zu einer mächtigen Ersatzwucherung des ganzen linken Lappens, des Lobus quadratus und des Lobus Spigelii geführt hatte.

Fall 2. Sekt.-Nr. 79, 1912. O. D., Bildhauer, 54 Jahre. Station: II. med. Klinik. Aufgenommen 2. Januar 1912, gestorben 17. Januar 1912, nachm. 11¼ Uhr. Seziert am 19. Januar 1912. Sektionskurs Prof. Kaiserling.

Klinische Diagnose: Leberzirrhose.

Sektionsprotokoll: Grobknotige Leberzirrhose mit großer zentraler bindegewebiger Stelle im rechten Lappen. Auffallend breiter linker Lappen. Sagittaldurchmesser 22, querer 9 cm. 9 Liter Aszites, leicht trübgelb, allgemeine Hyperämie und Verdickung der Bauchserosa, Verwachsung des Netzes mit der Milz, starke hämorrhagische und partiell ödematöse Infiltration des retrogastrischen Fettgewebes. Perisplenitis callosa, starke Hyperplasie der Milz (16 : 13 : 6 cm), hydronephrotische Schrumpfnieren rechts durch Stein im Anfangsteil des Ureters. Peri- und Paranephritis chronica. Sehr schlaife, hyperämische linke Niere, leichte chronische Gastritis mit saurer Erweichung im Fundus, auffallende Rötung und Schwellung der retroperitonäalen Lymphknoten. Zahlreiche kleine rundliche Gallensteine bis maximal Stecknadelkopfgröße. Großes schlaffes, stark dilatiertes Herz. Stauungshyperämie der Lungen. Chronische Tracheobronchitis, Zyanose der Halsorgane, Hyperämie des Gehirns, chronische Leptomeningitis mit starken Arachnoidealzotten, auffallende Sklerose des Schädeldaches, Aorta mit sehr geringfügigen Veränderungen. Mikroskopisch: schwere hydronephrotische Atrophie mit fast vollständigem Schwund der gewundenen Harnkanälchen, dabei ausgedehnte hyaline Degeneration der Nierenkörperchen. Pyelitis. Untersucht wurde aus der Leber ein Stück vom rechten Lappen aus der bindegewebigen Stelle im Übergang zum Lebergewebe und ein Stück vom linken Lappen.

Mikroskopische Untersuchung.

Man findet in den makroskopisch sichtbaren bindegewebigen und auch an anderen Stellen eine ausgiebige Zerstörung von Lebergewebe, zwischen das überall reichlich feinste Bindegewebsfasern eingelagert sind. Die Leberzellen sind an diesen Stellen kernlos mit scholligem, klumpigem Protoplasma. Ferner findet sich an einigen Stellen Stauungsatrophie. Im Bindegewebe sind reichlich elastische Fasern. Es finden sich in ihm zahlreiche die schmalen gallengangähnlichen Zellschläuche, die sehr kernreich sind. Die Kerne in ihnen sind meist länglich und bläschenförmig, seltener rund und etwas dunkler gefärbt. Es sind deutlich Übergangsbilder von breiten Leberzellbalken mit großen normalen Leberzellen in diese schmalen Zellbalken zu beobachten. Diese sind vielfach verzweigt, sie liegen stets in umgebendes Bindegewebe eingelagert, von diesem immer an Menge übertroffen.

Was die gut erhaltenen Leberzellen anbetrifft, so ist ihre Anordnung verschieden. Man findet große, gut erhaltene Leberzellen, oft nur noch zu wenigen zusammenliegend, mitten im Bindegewebe, an anderen Stellen ist die radiäre Struktur der Läppchenreste gut erhalten. Über die Größe der Leberzellen ist zu bemerken, daß man sehr häufig sehr große Zellen gerade in den kleinsten Zellinseln, die nur aus wenigen Zellen bestehen, antrifft, seltener in den größeren Zell-

inseln. Diese großen Zellen haben Maße von 20 μ in der Breite, zu 28 μ in der Länge. Daneben finden sich vereinzelt noch größere häufig zweikernige Zellen, welche durchschnittlich 30 μ im Durchmesser haben, gerade diese häufig in den kleinsten Zellkomplexen vereint. Die Mehrzahl der Leberzellen mißt 16 : 20 μ . Das Protoplasma der gut erhaltenen Zellen ist körnig fädig, mäßig zahlreich finden sich die in Fall 1 beschriebenen hellen Zellen.

Die Kerne sind ganz verschieden groß. Im allgemeinen um so größer, je größer die Zellen sind. Die größten Kerne haben die 30 μ großen Zellen, ihre Kerne betragen oft 15 bis 18 μ . Daneben sind noch reichlich etwa 12 bis 14 μ große Kerne, die Mehrzahl mißt 6 bis 8 μ . Fast alle Kerne sind bläschenförmig mit Kernkörperchen. Die großen Kerne oft dunkler gefärbt als die kleinen. Es finden sich viel zweikernige Zellen, die an einigen Stellen gehäuft liegen und oft sehr groß sind. An vielen Kernen läßt sich eine eigentümliche Anordnung der Chromatinsubstanz beobachten. Die Chromatinfäden und -Körner sind viel dunkler und breiter, infolgedessen viel deutlicher als in der Mehrzahl der Zellkerne. Dabei ist die Kernmembran undeutlich, aber die ganze Kernstruktur nicht pyknotisch, sondern im Gegenteil deutlicher als sonst. Zwischen den Chromatinfäden- und Körnern ist der Kern wie sonst gleichmäßig hell gefärbt. Besonders auffällig ist, daß sehr häufig zwei derartige Kerne in einer Zelle oder zwei Zellen mit derartigen Kernen dicht nebeneinanderliegen. Diese Kerne sind in ihrer Größe verschieden, ebenso wie die der übrigen Leberzellen. Einzelne Kerne zeigen statt des Kernkörperchens deutlich eine intensiv gefärbte, querverlaufende schmale Platte. Ferner kann man vereinzelt auch Kerne sehen, wo die einzelnen Chromatinfäden verdickt und knäuelförmig angeordnet sind und die übrige Kernsubstanz nicht mehr sichtbar ist. Es sind also mitosenähnliche Bilder reichlich vorhanden, sichere Mitosen sind nirgends nachzuweisen.

Der Patient hatte jahrzehntelangen schweren Potus (Bier und Schnaps) zugegeben, er hatte seit über 20 Jahren eine Gastwirtschaft geführt, es handelte sich also um eine typische alkoholische Zirrhose von chronischem Verlauf. Merkwürdig war, daß es im rechten Lappen zu einer äußerst starken Bindegewebsentwicklung mit ausgedehnter Lebergewebszerstörung gekommen war, während der linke nur wenig Zirrhose, dagegen schon makroskopisch eine kompensatorische Hypertrophie zeigte. Im Gegensatz zu den anderen vier untersuchten Zirrhosen war es hier in diesem Fall zu einer reichlichen Abtrennung kleinster oft nur aus wenigen Zellen bestehenden Gewebsinseln gekommen.

Fall 3. Sekt.-Nr. 232, 1912. M. G., Glaser, 56 Jahre. Station: 1. med. Klinik. Aufgenommen 21. Februar 1912, gestorben 24. Februar 1912, vorm. 5 Uhr. Seziert am 26. Februar. Obduzent Dr. Martin.

Klinische Diagnose: Lungenentzündung.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Diagnose: Leberzirrhose. Granularatrophie beider Nieren mit fettiger Degeneration, fibrinöse Pneumonie im linken Unterlappen mit frischer Pleuritis, schlaffes Herz mit fettiger Degeneration der Muskulatur, Koronarsklerose. Pharyngitis. Tracheobronchitis. Ödem der rechten Lunge. Stark vergrößerte Milz, starke Adipositas, submuköses Lipom in der Flexura sigmoidea. Leber: Größe 28 : 18,5 : 6,5 cm. Oberfläche sehr stark knotig. Intensiv gelb gefärbt. Zwischen den Knoten tief eingezogene graurote Streifen. Die Konsistenz der Leber im allgemeinen derb. Auf dem Durchschnitt quellen ebenfalls die gelben, teilweise etwas hellrötlichen Knoten stark über die eingezogenen grau roten Streifen hervor. Der Blutgehalt ist gering. In der Gallenblase ein pfefferkorngroßer, schwarzer Stein.

Untersucht wurden: ein Stück rechter Lappen, ein Stück linker Lappen, außerdem aus jedem Lappen ein nur in Alkohol fixiertes Stück.

Mikroskopische Beschreibung.

Die Läppchenstruktur ist nirgends erhalten. Überall trennen feinere und derbere Bindegewebszüge größere und kleinere Zellinseln ab. Sudanpräparate zeigen, daß eine ausgedehnte Fettinfiltration stattgefunden hat. Im Bindegewebe findet man vereinzelt zellige Infiltration, welche aus Rund- und Spindelzellen besteht und in der man bei Methylgrün-Pyroninfärbung zahlreiche Plasmazellen findet. Nekrotische kernlose Leberzellen sind viel vorhanden; in dem derben Bindegewebe sind an ausgedehnten Stellen keine Leberzellen mehr zu sehen, gallengangähnliche Bildungen sind verhältnismäßig selten.

Zwischen den stark verfetteten Leberläppchen liegen Partien mit nur geringer oder fast fehlender Verfettung. In ihnen fällt sofort die enorme Größe von Zellen und Kernen auf. Die Leberzellen enthalten auch in diesen Partien zum Teil etwas Fett, aber nur sehr wenig. Viele, gerade die sehr großen Zellen sind fast ganz fettfrei. Jedenfalls enthalten alle so wenig Fett, daß ihre Größe dadurch nicht wesentlich beeinflußt wird. Die Größe dieser Zellen beträgt durchschnittlich 30 μ im Durchmesser. Viele sind im Längsmesser noch bedeutend größer. Sie haben Maße von 35 bis 45 μ . Sie liegen in Komplexen zusammen und sind durch zirkuläre Bindegewebsstreifen gegen das übrige Lebergewebe abgegrenzt. Die Zellen haben eine polyedrische Gestalt, sind zum Teil länglich, haben ein gut gefärbtes, körnig fädiges Protoplasma. Teilweise findet man sie auch, zu kleineren Komplexen vereint, am Rande von größeren stark verfetteten Gewebsinseln. Die Blutkapillaren in diesen Partien sind schmal, bilden aber ein dichtes Netzwerk. Die Kerne dieser großen Zellen sind gleichfalls enorm groß, rund oder länglich. Ihre Länge 12 bis 18 μ , die größten entsprechen also der Größe normaler Leberzellen. Auffallend ist ihr vielfach sehr großes Kernkörperchen. Sie sind bläschenförmig und lassen eine feine Chromatinstruktur erkennen. Neben diesen großen Zellen finden sich in dem wenig verfetteten Läppchen auch kleinere mit normaler Größe und 6 : 8 μ messenden Kernen. Diese enthalten jedoch im allgemeinen immer mehr Fett als die großen Zellen, welche an Menge die kleinen überragen. Die Gewebsinseln mit derartigen hypertrophischen Zellen stehen an Ausdehnung bedeutend zurück hinter denen mit starker Verfettung. Die Inseln betragen kleine Bruchteile eines Leberläppchens. Überall tritt deutlich hervor, daß solche fettarme Inseln fast nur aus diesen großen Zellen bestehen. Im allgemeinen herrscht der Eindruck vor, daß sie in der Nähe periportaler Gefäße liegen. Wie ja auch die kleineren Gruppen solcher Zellen immer am Rande solcher stark verfetteten Knoten, also auch nach dem periportalen Bindegewebe zu liegen.

In diesem Fall bestand neben der Leberzirrhose noch eine Granularatrophie der Nieren. Man kann daher annehmen, daß ein chronischer Prozeß in beiden Organen vorlag, wahrscheinlich auf alkoholischer Basis. In der Leber war es dann inmitten der erkrankten Teile zu knotiger Hypertrophie gekommen. Eine Anamnese war nicht zu erhalten gewesen, da der Patient bei der Aufnahme in die Klinik benommen war und bis zu dem schnell erfolgten Exitus blieb.

Fall 4. Sekt.-Nr. 529, 1910. W. M., Schneider, 85 Jahre. Station: 2. med. Klinik. Aufgenommen 24. April 1910, gestorben 3. Mai, nachm. 3¼ Uhr. Seziert 4. Mai, Staatsexamen. Prof. Kaiserling.

Klinische Diagnose: Herzenschwäche infolge Altersschwäche.

Sektionsdiagnose: Leberzirrhose, beginnender Magenkrebs. Aszites, peritonitische Verwachsungen, schwere allgemeine Arteriosklerose, braunes Herz, Bronchitis, pleuritische Verwachsungen, Narbe in der linken Spitze, Altersschrumpfniere mit Kalkinfarkten, Hämatozele rechts, verkalkte Appendix epiploica an der Flexura sigmoidea. Mikroskopisch: Beginnende Zirrhose der Leber, multiple knotige Hypertrophien der Leber, besonders dicht unter der Kapsel, ziemlich starke Verfettung der Leberzellen.

Beschreibung der in Kaiserling konservierten Leber: Maße 21 : 12 : 7 cm. Die Oberfläche der Leber zeigt eine etwas verdickte undurchsichtige Kapsel und

zahlreiche, meist von oben nach unten verlaufende, teilweise verzweigte feine Einziehungen, besonders im rechten Lappen, die Oberfläche des linken Lappens ist auf der Vorderfläche ziemlich glatt, auf der Hinterfläche zeigt sie dieselben Einziehungen wie der rechte Lappen, die Farbe der Oberfläche ist gleichmäßig graubraun. Auf der Schnittfläche sieht man gleichfalls zahlreiche feine Einziehungen, dazwischen überall stecknadelkopf- bis hanfkorngroße leicht vorspringende Höcker, welche einen etwas helleren leicht gelblichen Farbenton haben. Läppchenzeichnung ist nirgends mehr deutlich erkennbar. Die Farbenunterschiede sind nicht deutlich ausgesprochen, aber erkennbar. Untersucht wurden: ein Stück vom Hauptschnitt, eins vom vorderen Rand, eins vom Lobus Spigellii.

Mikroskopische Beschreibung.

Bei van Gieson-Färbung sieht man ziemlich zahlreich schon makroskopisch feine rote Streifen durch das Gewebe ziehen, die aus gröberen und feineren Bindegewebsfasern bestehen. Sie gehen meist vom periportal Bindegewebe aus, finden sich aber auch weit in den Läppchen. Die Läppchenstruktur der Leber ist dadurch nirgends mehr deutlich, dagegen finden sich viele Stellen, wo durch die Bindegewebszüge neue Läppchen mit einer Vena portae als Zentrum und Zentralvene am Rande entstanden sind. Die Entfernung Vena centralis : Vena portae kann im allgemeinen nicht mehr als Regel für Messungen angenommen werden, da durch die Bindegewebszüge, zu denen noch an vielen Stellen eine aus kleinen Rund- und größeren Spindelzellen bestehende Infiltration hinzukommt, die Maße zu sehr verändert sind. Hierdurch ist an vielen Stellen eine Zerstörung von Lebergewebe eingetreten. Es finden sich reichlich Stellen von kernlosen Leberzellen mit scholligem Protoplasma, ferner solche, wo breite Bindegewebszüge ohne Leberzellen und mit ganz schmalen gallengangsähnlichen kernreichen Zellbalken vorhanden sind. Elastikafärbungen zeigen im Bindegewebe ziemlich zahlreiche elastische Fasern. Sudanfärbung ergibt reichliche partielle Fettinfiltration.

In den Partien mit unversehrten Leberzellen ist die radiäre Struktur meist erhalten. Die einzelnen Leberzellbalken sind verschieden dick, und sofort beim Durchmustern des Präparates fällt auf, daß überall scharf abgegrenzte Knoten mit breiten Leberzellbalken hervorspringen. Die Zellbalken in ihnen haben eine Dicke von etwa 40 bis 50 μ . Besonders auffallend ist aber, daß sie fast überall nur ganz feine spaltförmige Kapillaren zwischen sich erkennen lassen, so daß die einzelnen Balken nur schwer voneinander abgrenzbar sind. Es macht vielfach, besonders bei schwächeren Linsen, den Eindruck, als ob breite, zellige Komplexe unabgegrenzt nebeneinanderliegen. Bei stärkerer Vergrößerung erscheinen die Balken stark gewunden. Die radiäre Struktur ist nicht deutlich. Sehr gut ist ferner zu sehen, daß um diese Knoten herum eine Schale von konzentrisch geschichteten schmalen, meist nur 12 bis 15 μ breiten Balken mit gut erhaltenen Kernen liegt. Auch die anderen Leberzellen, welche mehr entfernt von den hypertrophischen Knoten liegen, sind bei weitem kleiner. Die Knoten liegen im allgemeinen in der Nähe der periportal Gefäße. Die Leberzellen sind, abgesehen von den beschriebenen, veränderten Partien, fast überall gut gefärbt und haben ein körnig fädiges Protoplasma, sogenannte helle Zellen sind nicht zu finden.

Die Kerne sind in der Mehrzahl von gleicher Größe, 6 bis 8 μ , bläschenförmig, mit Nukleolus. Ein Teil der Kerne ist dagegen sehr groß, etwa doppelt so groß wie die übrigen Kerne, etwa 12 bis 14 μ . Sie sind rund oder birnenförmig, teilweise dunkler, chromatinreicher als die kleineren Kerne, lassen jedoch deutlich Chromatinstruktur und Kernkörperchen erkennen. Auffällig ist, daß sie häufig in den schmalen Zellbalken liegen. Sie sind ziemlich zahlreich, wie im Fall 1. Man findet reichlich Achter- und Biskuitform der Kerne, aber keine Mitosen. In dem Bindegewebe findet man mäßig zahlreich die schmalen sehr kernreichen gallengangsähnlichen Zellbalken, wie sie in zirrhotischen Lebern gefunden werden. Sie sollen in Fall 6 ausführlicher besprochen werden.

Es ist noch zu erwähnen, daß die knotige Hypertrophie bereits bei einer nach der Sektion vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung gefunden wurde und, wie dort auch gesagt ist, besonders auffällig unter der Kapsel war.

Klinische Daten waren hier leider nicht zu erhalten, so daß die Ätiologie nicht sicher festzustellen ist. Jedenfalls kann man aber, es handelte sich um einen 85 jährigen Mann, einen chronischen Verlauf des Leidens annehmen, welches eine ziemlich erhebliche kompensatorische Hypertrophie bewirkt hatte.

Fall 5. Sekt.-Nr. 859, 1910. L. L., Plätterin, 58 Jahre. Station: 2. med. Klinik. Aufgenommen 5. Juli 1910, gestorben 22. Juli, nachm. 5 Uhr. Seziert 25. Juli vorm. 9 Uhr. Obduzent Geh.-Rat Orth.

Klinische Diagnose: Insufficiencia cordis (vielleicht Tumor in der Leber).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Diagnose: Syphilis. Gummata des hypertrophischen und dislozierten linken Leberlappens, Atrophie und Lappung des rechten. Verfettung der Leber. Amyloid der Nebennieren, der Nieren, der Lymphknoten und der Pulpa der Milz, fraglich der Leber, des Darmes. Fettieren. Harte Milzschwellung mit mehreren Infarkten. Narbige Schrumpferde der rechten Niere (Infarkt, Gummi?). Struma suprarenalis sinistra. Fettherz und braune Atrophie der Herzmuskulatur. Atheromatose der Aorta. Drei submuköse Lipome des Dickdarmes. Atrophie des Uterus. Allgemeiner Hydrops. Blasenbildungen der Haut, großes Geschwür über dem linken inneren Knöchel.

Befund: Leber zeigt mehrere strangförmige gefäßreiche Verwachsungen mit dem Zwerchfell. Es wird deshalb das Zwerchfell mit herausgenommen. Beim Durchschneiden der Vena cava entleert sich in reicher Menge dickflüssiges rotes Blut. Nach Herausnahme der Leber sieht man, daß der rechte Lappen erheblich kleiner ist als der linke, daß er wiederum in mehrere Unterlappen zerlegt ist, und daß die Gallenblase nur mit ihrem Fundus fest mit der Leber verwachsen, sonst aber frei beweglich ist. Der größte Teil des rechten Leberlappens wird durch den Lobus anterior inferior gebildet, rechter Leberlappen klein, linker Leberlappen 18 : 17 : 6,5 cm; auch er zeigt gegen das Ligam. suspensorium hin eine Anzahl tiefer Furchen und angedeuteter Lappen. Außer einem großen Geschwulstknoten auf der Unterseite, ein orangegroßer Knoten, daneben ein kirschgroßer. Lebergewebe auffällig gelb, helleres fettgelb, dunkleres gallengelb, dazwischen rötliche Farbentöne, so daß die Leber unregelmäßig gefleckt ist. Läppchen kaum erkennbar. Konsistenz weich elastisch. Geschwulstknoten derber als das Gewebe. Eine Ausnahme macht eine kleine, etwas eckige, in der Hauptrichtung 1 cm betragende Stelle auf dem linken Leberlappen, die eine blauschwarze Farbe bietet. Aus einem Durchschnitt ergießt sich Blut auf die Schnittfläche. Auch hier ist die Farbe fleckig, mehr rot als auf der Oberfläche. Der erstgenannte Tumor auf dem Durchschnitt graue Granulationsgeschwulst mit derben, prominierenden nekrotischen Stellen. Auf einem Schnitt durch den zweiten Knoten dasselbe Bild mit großen gelben Einsprengungen. An der blauschwarzen Stelle keilförmig in die Tiefe gehende hellgraue Massen mit rötlichen Einsprengungen (Leber unter 167,10 im Museum).

Untersucht wurden: vom rechten Lappen ein Stück, vom linken Lappen ein Stück hinterer Rand, ein Stück von der Unterfläche, eins vom Lobus quadratus.

Mikroskopische Beschreibung.

Kapsel verdickt, von ihr ziehen in den rechten Lappen vielfach derbe breite Bindegewebsstreifen. Unter der Kapsel finden sich etwas zahlreicher, sonst weniger gallengangsähnliche Zellschläuche, welche nirgends sehr bedeutend an Menge sind. Übergangsbilder zwischen Leberzellen und Gallengängen sind zu beobachten. Nirgends sind diese Bildungen so zahlreich, daß ein deutliches Netzwerk entsteht, doch sind die einzelnen Gänge oft verzweigt. Im rechten Lappen wechseln ganz verschieden aussehende Teile Lebergewebe miteinander ab. Es finden sich Zonen, in denen die Leberzellbalken und die Leberzellen gut erhalten sind. Daneben sind aber reichlich Leberzellbalken vorhanden, die Stauungsatrophie zeigen und reichlich braunes Pigment enthalten. An vielen Stellen sind die Kerne nicht mehr gefärbt. An wieder anderen Stellen ist starke Ver-

fettung der Zellen mit oft gleichzeitiger Pigmentierung sichtbar. Das Gewebe im Präparat besteht ungefähr aus gleichen Teilen atrophischen und normalen Gewebes. Das Fett tritt gegenüber diesen beiden zurück.

Linker Lappen: Bei Durchsicht von van Gieson-Schnitten mit schwacher Vergrößerung fällt eine mäßige, unregelmäßig verteilte Menge Bindegewebe auf, das teils größere Leberzellinseln abtrennt, teils zwischen die einzelnen Zellen dringt. Derbere breitere Bindegewebszüge sind kaum vorhanden. An Sudanpräparaten läßt sich eine starke partielle Fettinfiltration erkennen. Die Unregelmäßigkeit der Bindegewebsverteilung bedingt, daß an einzelnen Stellen, besonders unter der Kapsel, wo besonders unregelmäßig von Bindegewebe durchzogene und bindegewebsfreie Partien nebeneinanderliegen, die Läppchenstruktur erhalten ist oder wenigstens die Entfernung Vena portae : Vena centralis nicht durch Bindegewebe verändert ist. Doch sind die gefundenen Größen nicht einwandfrei, da überall sehr viel Fett in den peripherischen Teilen der Läppchen liegt. Maße einiger gemessener Entfernungen Vena portae : Vena centralis 1,5, 1,1, 0,9, 0,6 mm. Wo die Läppchen erkennbar sind, liegt auch hier die Vena centralis meist exzentrisch. Die radiäre Struktur der Leberzellbalken ist meist erhalten. Die Balkenbreite ist verschieden, ganz schmale Balken mit gut erhaltenen Zellen und Kernen in Breite von nur 15 μ finden sich, daneben in größerer Zahl breitere und ziemlich viel solche von 35 bis 45 μ , vereinzelt noch breitere. Auch hier sind die breiten Balken oft in Knotenform angeordnet, um die die schmalen Balken konzentrisch herumlaufen. Es finden sich, an quergeschnittenen Balken gemessen, reichlich Zellen mit Maße von 25 μ im Durchmesser. Die Mehrzahl der Zellen ist 15 bis 20 μ groß. Die Kerne sind in der Mehrzahl 6 bis 8 μ groß, doch kommen auch zahlreiche Kerne in der Größe von 12 bis 14 μ vor. Sie sind meist bläschenförmig und haben ein deutliches Kernkörperchen. Die ganz großen Kerne sind etwas intensiver gefärbt als die kleinen. Viele Zellen haben zwei Kerne, vereinzelt kommen auch dreikernige Zellen vor. In diesen zwei- und dreikernigen Zellen liegen die Kerne häufig, noch mit einer Seite sich abplattend, einander an. Es sind alle Übergänge von Biskuit- zu Achterformen und zum Stadium der eben erfolgten Teilung zu beobachten. Mitosen sind nirgends zu finden. An zahlreichen Stellen findet sich starke Kernanhäufung, und zwar sowohl in breiten als in schmalen Balken.

Eine Anhäufung von Gallengängen findet sich fast nur direkt unter der Kapsel, wo das Bindegewebe besonders stark ausgebildet und schon ganz kernarm und faserig ist. Hier liegen die Gebilde diffus zerstreut ohne erkennbare bestimmte Anordnung immer parallel den starken Bindegewebszügen, in die sie eingelagert sind. An Masse ist ihnen das Bindegewebe um ein Vielfaches überlegen. Teilweise enthalten sie Fett, aber nur wenig.

Es handelte sich in diesem Fall um eine 58 jährige Frau, die an tertiärer Syphilis mit Gummibildung in der Leber und auf dieser syphilitischen Basis an Leberzirrhose erkrankt war. Der Krankheitsverlauf war wohl langsam, es war Hypertrophie und amitotische Hyperplasie im linken Lappen ohne sonstige makroskopisch erkennbare Anordnung da.

Fall 6. Sekt.-Nr. 1293, 1908. H. S., Dienstmädchen, 19 Jahre. Station: Haut- und Geschlechtskrankheiten. Aufgenommen 8. Oktober 1908, gestorben 14. Dezember 1908, vorm. 2½ Uhr. Seziert 15. Dezember. Obduzent Prof. Beitzke.

Klinische Diagnose und Notizen: Erysipel bei Lues maligna im Anschluß an Kalomelinjektion. Seit Januar gelb. Zeitpunkt der Infektion ungewiß (etwa vor einem Jahr). Wassermannsche Reaktion +.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Diagnose: Pemphigus syphiliticus, syphilitische Hautnarben. Leberzirrhose mit ungleichmäßiger Bindegewebsentwicklung, allgemeiner Ikterus, starke Milzschwellung, rotes Knochenmark. Erysipel an der rechten Hüfte. Parenchymatöse Degeneration der Nieren, Tracheobronchitis, Lungenödem, Endometritis, Narbe an der Portio, verkäste Ileoökaldrüsen.

Mikroskopisch: Uterus o. B.

Duodenum enthält etwas hellgraugelben Schleim; bei Druck auf den Choledochus entleert sich aus der Papille ein Tropfen zäh-schleimige dunkelgrüne Galle. Es zeigt sich, daß der Choledochus eine Strecke weit zwischen Pankreaskopf und einer mandelgroßen, dunkelgrau-roten, derben Portaldrüse verläuft.

Leber: Größe 25 : 13 : 10 cm, Oberfläche grob höckrig. Die Höcker von mehr gelbrötlicher, die tieferen Teile von mehr graurötlicher Farbe. Die Farbentöne sind nicht scharf voneinander abgegrenzt, sondern gehen allmählich ineinander über. Die Schnittfläche bietet ein ungewohntes Bild. Man sieht graue bis graugrünliche glatte Stellen, an denen von Leberläppchenzeichnung nichts mehr zu erkennen ist, dazwischen prominieren auf der Schnittfläche überall linsen- bis fünfmarkgroße Stellen, die sich aus kleinen hirsekorn- bis hanfkorngroßen rötlichen gelben Knoten zusammensetzen, so daß die Stellen vielfach eine Hirnwindung ähnliche Zeichnung aufweisen. Es sind das zugleich diejenigen Stellen, die auch an der Oberfläche als gelbliche Knoten prominieren. Die beiden verschiedenen Arten Lebergewebe sind in der Konsistenz kaum verschieden. Die Konsistenz ist, ähnlich wie bei der normalen Leber, eine mäßig derbe. Gallenblase enthält etwa 60 cm dünn-schleimige, olivengrüne Galle. Untersucht wurden zwei Stücke vom rechten Lappen (konvexe Oberfläche und Basis), ein Stück linker Lappen, ein Stück Lobus caudatus.

Mikroskopische Untersuchung.

Von der stark verdickten Kapsel ziehen sehr reichlich dicke und dünnere Bindegewebsstreifen ins Gewebe, zwischen die Leberzellbalken. Die normale Läppchenstruktur ist nirgends mehr erhalten, überall sind größere und kleinere Leberzellinseln durch breite Bindegewebsstreifen abgetrennt, feinere Streifen dringen zwischen die einzelnen Zellen. An verschiedenen Stellen ist die Bildung sekretorischer Läppchen mit periportalem Zentrum deutlich. Im Bindegewebe befinden sich fast keine elastischen Fasern. Es ist in ihm eine ausgedehnte, fleckweise Infiltration mit Rund- und Spindelzellen. Sehr reichlich treten die schmalen gallengangähnlichen Zellbalken auf. Sudanpräparate zeigen mäßige Fettinfiltration. Die Leberzellen sind zum Teil kernlos mit homogenem scholligen Protoplasma. Diese Zellen liegen meist in derbem Bindegewebe. Die übrigen Leberzellen, welche in deutlicher radiärer Balkenstruktur angeordnet sind, sind gut erhalten. Die Größe der einzelnen Balken ist verschieden. Es finden sich schmale Balken von etwa 30 μ Breite, daneben breitere (etwa 40 μ) und noch dickere. Es finden sich auch hier bisweilen die breiten Balken in Knotenform angeordnet. Am besten sind die Größenverhältnisse der einzelnen Zellen zu erkennen an Stellen, wo die Leberläppchen nicht quer, sondern längs oder tangential angeschnitten sind. Hier liegen die Zellbalken dann quer getroffen und lassen die einzelnen Zellgrenzen deutlich erkennen. Man findet hier viele sehr große 25 bis 30 μ im Durchmesser betragende Zellen. Die Mehrzahl der Zellen ist 15 bis 20 μ groß. Kleinere Zellen sind in geringer Zahl vorhanden. Die Zellen sind gut färbbar, haben ein körnig-fädiges Protoplasma.

Die Kerne sind, abgesehen von den geschilderten kernlosen Partien, überall gut gefärbt, im allgemeinen bläschenförmig mit deutlichem Nukleolus. Größe 6 bis 8 μ , auch reichlich größere, viele zweikernige Zellen, vereinzelt drei- und vierkernige, Achter- und Biskuitform mäßig viel.

Wie schon erwähnt, finden sich im Bindegewebe reichlich die gallengangähnlichen Gebilde, und zwar kann man alle Übergänge von protoplasmareichen Leberzellbalken bis zu ganz schmalen enorm kernreichen Zellsträngen beobachten. Diese Zellstränge haben an vielen Stellen eine so deutliche radiäre verzweigte Anordnung nach einem Zentrum zu, daß eine auffällige Ähnlichkeit mit der Struktur von Leberläppchen entsteht, und zwar liegen sie meist in jungem, zum Teil aber mitten in derbem Bindegewebe, das sie an Menge an diesen Stellen um ein Vielfaches übertrifft. In einzelnen dieser schmalen Zellgänge sind nun deutlich, allerdings in geringer Zahl, Mitosen zu finden, und zwar alle Formen, Knäuelform, Äquatorialplatten in Seiten- und ganz vereinzelt auch in Flächenansicht und ebenso vereinzelt deutliche typische Tochtersterne (Diaster). Die Kerne dieser Zellstränge sind meist etwas länglich, bisweilen aber auch rund und haben deutliche Kernstruktur.

Das Bindegewebe ist im allgemeinen sehr stark entwickelt, an vielen Stellen, besonders unter der Kapsel, übertrifft es bei weitem die Reste des Lebergewebes. Hier ist das Auftreten dieser Zellschläuche besonders gehäuft, auch findet man hier die häufigsten Mitosen. Ferner läßt sich hier besonders verfolgen, wie die Leberzellen zunächst durch Bindegewebe komprimiert erscheinen. Dann werden die Zellbalken immer schmaler und schließlich gehen sie in die ganz schmalen gallengangsähnlichen Zellschläuche über.

Hier ist der eigentümliche klinische Verlauf des Falles besonders zu erwähnen. Bei dem 19 jährigen Mädchen hatte vor etwa 1 Jahr, der Zeitpunkt war nicht genau zu bestimmen, eine syphilitische Infektion stattgefunden, der klinische Verlauf war der einer malignen Syphilis. 10 Monat ante exitum Icterus, dann 5 Monat ante exitum Ascites.

Sektionsbefund: schwere Leberzirrhose, die sich also auf syphilitischer Grundlage sehr schnell, subakut, entwickelt hatte. Die Schädigung war jedenfalls viel akuter gewesen als in den anderen Fällen, dementsprechend waren hier auch im Lebergewebe Mitosen zu finden.

Fall 7. Sekt.-Nr. 302, 1912. H. H., Eisenbahngehilfe, 59 Jahre. Station: 2. med. Klinik. Aufgenommen 31. Januar 1912, gestorben 11. März 1912, nachm. 9 Uhr 55 Minuten. Seziert 13. März, vorm. 8½ Uhr. Obduzent: Geh. Rat Orth.

Klinische Diagnose und Notizen: Leberzirrhose und Kopfroße, Lungenentzündung.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Diagnose: Wahrscheinlich vom Erysipel herrührende Veränderungen an der rechten Seite des Schädels. Ödem der Pia und des Gehirns, doppelseitiges Lungenödem in den hinteren und besonders unteren Abschnitten, rechts mit starker eitrig Bronchitis und frischer fibrinöser Pneumonie. Adipositas cordis, Myodegeneratio, kleine Schwielen, keine Sklerose der großen Koronaräste. Chronische Endokarditis mitralis et tricuspidalis, kleines chronisches Klappenaneurysma an der Ansatzstelle des einen Pulmonalsegels. Erweiterung der extrahepatischen und intrahepatischen Gallengänge, aber Verkleinerung der Gallenblase. In dieser zwei, am Beginn des Ductus cysticus eine, geschwürig nekrotische Stellen. Nekrotische Herde um die erweiterten großen und kleinen Gallengänge herum. Zyanotische Atrophie der peripherischen Leberabschnitte, peripherische Fettinfiltration sämtlicher Leberläppchen. Auffälliger Farben- und Größenunterschied der Läppchen in den portalen und in den peripherischen (subkapsulären) Teilen, Fettgewebse nekrose auf dem Pankreas, besonders in der Schwanzgegend, wo partielle Verwachsungen mit der Nachbarschaft sind; Nekrosen auch im Fettgewebe der Umgebung. Umschriebene Hyperämie des Ductus pancreaticus, sonst Pankreas ohne makroskopischen Befund. Verfettung und parenchymatöse Trübung der Nieren. Geringe Sklerose der Aorta.

Der Ductus choledochus ist auffällig weit, so daß man mit einem Finger hineingehen kann. Die Pfortader enthält flüssiges Blut, Wandung glatt, hellgrau gefärbt.

Die Erweiterung des Ductus choledochus beginnt nahe bei der Papille und setzt sich in die Lebergallengänge fort; in dem periportal Bindegewebe finden sich trübgelbe wie nekrotisch aussehende Massen, in den peripherischen Abschnitten der Leber haben sie zum Teil eine grünliche Färbung, aber überall besitzen sie eine gewisse Konsistenz, so daß sich nichts an ihnen ausdrücken läßt. Sehr merkwürdig ist das Aussehen des Lebergewebes; in der Peripherie eine von 1 cm bis mehrere Zentimeter Dicke wechselnde Zone mit kleinen Leberläppchen, deren Zentrum fast schwarzrot gefärbt ist, während an der Peripherie ein kleiner gelblicher Saum sichtbar ist. Um den Hilus herum sind die Läppchen größer, das Zentrum hell, rötlich-braun, die Peripherie auch gelblich. Beide Abschnitte gehen ohne scharfe Grenze ineinander über. Die Erweiterung des Choledochus geht auch auf den Zystikus über, in dem man an seinem Ursprung aus der Gallen-

blase ein anscheinend in Vernarbung begriffenes, quer gestelltes Geschwür mit dunkelgallengelber, teilweise streifig hellgelber Färbung erkennt. Die Gallenblase hat etwa den Umfang von zwei kleinen Fingergliedern, die Wandung ist mehrere Millimeter dick, das Peritonäum stark vaskularisiert und mit der Nachbarschaft verwachsen. Die Fältelungen der Schleimhaut sind nur unvollständig zu sehen, plump, dicht beieinanderliegend. Außerdem an zwei Stellen, nahe der Spitze und etwas höher an der vorderen Wand, ähnliche geschwürig narbige Veränderungen wie im Ductus cysticus. Die erste hat über 1 cm in der Längs- und etwa $\frac{3}{4}$ cm in der Querrichtung; die zweite ist eigentlich aus zwei rundlichen, etwa 2 mm im Durchmesser betragenden, dicht nebeneinanderliegenden Geschwüren zusammengesetzt. An dem größeren Geschwür ist die hellgelbe Färbung ganz besonders ausgedehnt.

Untersucht wurden drei Stücke, eines aus der zentralen Partie im rechten Lappen, dann je eines aus rechtem und linkem Lappen, wo sowohl die atrophische als auch die hypertrophische zentrale Partie mitentnommen waren.

Mikroskopische Beschreibung.

Eine Besichtigung von Stücken des rechten und linken Lappens, welche die makroskopische, atrophische und hypertrophische Zone zusammen enthalten, also ein Übersichtsbild bieten, zeigt sofort den großen Unterschied der beiden Zonen. Unter der Kapsel sind die Läppchen sehr klein, überall liegen Vena portae und Vena centralis auffallend dicht nebeneinander, die Zellbalken sind ganz schmal und haben dichtstehende Kerne. Man findet in dieser Region ausgedehnte Partien mit Stauungsatrophie und fettiger Degeneration, ferner starken Ikterus. Je weiter man aber nach der Mitte der Leber hinkommt, desto größer werden die Leberläppchen, desto mehr treten die atrophischen Zellbalken zurück. Dieser Übergang ist ein allmählicher; die größten Läppchen liegen ganz hiluswärts. Besonders Sudanschnitte zeigen in den Läppchen sehr deutlich ein typisches Auftreten von drei Zonen. In der Peripherie der Läppchen eine nur aus Zellen mit sehr großen Fettropfen und gut erhaltenen Kernen bestehende Zone, im intermediären Teil fällt sofort die sehr starke Anhäufung großer 10 bis 14 μ , teilweise noch größerer Kerne auf. In einem Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung (Leitz Objektiv 7, Okular 1, Tubus 170) wurden z. B. 33 übernormal 10 bis 16 μ große Kerne gezählt. Ferner sind in dieser mittleren Zone sehr häufig Biskuit- und Achterformen der sehr großen Kerne und Bilder, wo zwei Kerne sich abplattend dicht aneinanderliegen, an einzelnen Stellen findet man auch gehäufte normal große, 6 bis 8 μ große Kerne in normal breiten Leberzellbalken. Diese Kernformen lassen annehmen, daß zunächst der Kern sehr groß wird und sich dann auf amitotischem Wege teilt mit nachfolgender Zellteilung. Denn es fanden sich hier im Gegensatz zu den anderen untersuchten Fällen keine auffällig großen Zellbalken oder Zellen. Diese haben überall ein gut gefärbtes körnig-fädiges Protoplasma, vereinzelt kommen Zellen mit zwei großen Kernen vor, die etwa doppelte Größe haben, wie die übrigen Zellen; ebenso finden sich drei- und vierkernige Zellen. Auch diese liegen nur in der intermediären Zone, welche nur wenig Fettinfiltration der Zellen zeigt. Sie hat von den drei Schichten den größten Umfang. Die dritte Zone liegt um die Vena centralis, hier findet sich starke Stauungsatrophie, die atrophischen Zellen sind mit kleinen, sich bei Sudan mehr rotbraun färbenden Fettröpfchen erfüllt. An Stellen, wo die peripherische Fettinfiltration der Läppchen nur wenig vorhanden war, wurden diese gemessen. Es fanden sich folgende Zahlen der Entfernung Vena portae bis Vena centralis: 1 mm, 0,85, 0,7, 0,7, 0,7, 1, 0,7, 0,6 mm.

Der Läppchendurchmesser querschnittener Läppchen mit nur wenig Fettinfiltration schwankte im allgemeinen zwischen 1,4 und 1,7 mm. Es war also eine Vergrößerung eines Teiles der Läppchen da, daneben fanden sich auch kleinere. Natürlich gelten diese Messungen für Läppchen in dem zentralen Teil der Leber.

van Gieson-Präparate zeigen eine mäßige Vermehrung des Bindegewebes, Neubildung von atrophischen Zellschläuchen war nicht vorhanden.

Es sei mir hier gestattet, unter Benutzung eines Auszuges aus der Krankengeschichte den wahrscheinlichen anatomischen Verlauf der Krankheit etwas aus-

fürlicher zu schildern. Patient war schon mehrere Jahre angeblich magenleidend und nach Aussagen seiner Frau stark erregbar. Gelbsucht trat im Dezember 1911 auf, bestand noch bei der Aufnahme in die Klinik und ging dann allmählich zurück, wobei Patient einmal schleimiges Erbrechen und Magenkrämpfe hatte. Man kann sich unter Zusammenfassung dieses kurzen Auszuges aus dem Krankenblatt mit dem Sektionsprotokoll und dem mikroskopischen Befund den Verlauf folgendermaßen rekonstruieren: Patient hat an Gallensteinen gelitten; wie die verschiedenen Geschwüre in den Gallenwegen und die Veränderungen der Gallenblase zeigen; von den Steinen hatte sich gegen Ende des vorigen Jahres sicher, ob auch schon früher, ist nicht zu entscheiden, einer eingeklemmt und wahrscheinlich an der Mündung des Choledochus in das Duodenum, so daß er auch die Mündung des Ductus pancreaticus komprimierte, wodurch sich die dort vorhandene Rötung und infolge der Sekretstauung im Pankreas auch die Fettgewebsnekrosen erklären. Die Einklemmung hatte dann zu einer enormen Erweiterung der Gallenwege und allgemeinem Ikterus geführt, zu dieser Schädigung der Leber kam noch die weitere der Stauungsatrophie infolge der Myodegeneratio cordis. Dann wurde etwa vier Wochen ante exitum während des Aufenthaltes in der Klinik, wo Patient Karlsbader Salz bekam, der Stein ausgestoßen, der Ikterus ging zurück, die schwer geschädigte Leber erholte sich, und es kam zu einer kompensatorischen Hypertrophie der verhältnismäßig am wenigsten geschädigten Teile in der Leber. Man kann wohl annehmen, daß die Hypertrophie sich zum Teil schon vor Ausstoßung des Steines entwickelt hatte, da Patient chronisch, nach seiner Angabe „magenkrank“ war. Die sehr schwere Schädigung in den peripherischen Teilen der Leber hat jedenfalls dann in den letzten Wochen des Lebens nach Aufhören der Schädigung zu einer besonders starken Regeneration in den zentralen Partien der Leber geführt. Hierdurch erklärt es sich, daß das Auftreten hyperplastischer Erscheinungen insbesondere der Kernvergrößerung und der Kernvermehrung viel mehr in die Augen springend war als in den anderen untersuchten Fällen.

Um zunächst die Ursachen der kompensatorischen Hypertrophie der sieben Lebern kurz zusammenzufassen, so handelte es sich um einen Fall (1) von Karzinom mit ausgedehnter Lebergewebszerstörung und anschließender Hypertrophie des Restgewebes, dann ferner um fünf Zirrhosen, von diesen konnte bei vier (Fall 2 bis 5) ein chronischer, bei einer (Fall 6) ein akuter, bzw. subakuter Verlauf angenommen werden; drei der Zirrhosetfälle betrafen Männer, von diesen war in einem (Fall 2) jahrzehntelanger schwerer Potus zugegeben, in einem anderen (3) Potus sehr wahrscheinlich, der dritte Zirrhosetfall (Fall 4) bot keinen weiteren Anhalt für eine alkoholische Ätiologie. Die beiden letzten Zirrhosen, welche beide Frauen betrafen, waren syphilitischer Natur. Die siebente untersuchte Leber wies eine schwere Zellschädigung durch Gallen- und Blutstauung auf, hauptsächlich in dem subkapsulären Teil.

Wenn wir das makroskopische Bild der Gewebsregeneration in den untersuchten Lebern betrachten, so zeigen Fall 1 und 2 eine diffuse kompensatorische Hyper-

trophie eines ganzen, des linken Lappens (Fall 1 noch eine solche des Lobus quadratus und caudatus, Fall 2 noch eines Teiles des rechten Lappens). Im hypertrophischen Gebiet waren die Läppchen größer, das Gewebe auf dem Schnitt mehr vorquellend und die Farbe heller gelb als sonst. In Fall 1 war die Hypertrophie auch in Form kleiner etwa $\frac{1}{2}$ mm großer Knoten da, jedoch trat dies makroskopisch nicht hervor.

In Fall 5 waren ältere Atrophie im rechten, frische Zerstörungsprozesse (Gummiknoten) im linken Lappen, das Restgewebe im linken Lappen zeigte diffuse Hypertrophie ohne deutliche Knotenform. Die Fälle 3, 4, 6 zeigten das bei Zirrhose so häufige Bild, die Regenerationsherde springen als verschieden große hellgelbe Knoten im Gewebe vor, in Fall 4 und 6 sehr deutlich, in Fall 3 waren sie infolge der allgemeinen starken Fettinfiltration kaum zu erkennen. Sie waren etwa von Stecknadelkopf- bis Hanfkorngroße, in Fall 4 lagen sie hauptsächlich subkapsulär. Der letzte Fall endlich zeigte ein makroskopisch besonders deutliches Bild in dem Gegensatz zwischen den atrophischen, kaum $\frac{1}{2}$ mm im Querschnitt messenden Läppchen in dem peripherischen und den hypertrophischen, oft 1,5 bis 2 mm messenden in dem zentralen um den Hilus liegenden Teil der Leber.

Bevor die beschriebenen mikroskopischen Befunde näher erörtert werden, ist es nötig, einige Größenangaben über die normale Leber zu machen.

Henle⁸ gibt an: normale Läppchen im Querschnitt 1 mm, Leberzellen: 0,016 mm, Kerne 0,007 bis 0,008 mm, Hollefeld⁹ fand an einer normalen Leber den Abstand Vena portae bis Vena centralis 0,605 mm im Durchschnitt. Vierordt²⁷ gibt in seinen „Daten und Tabellen“ an: Leberläppchen 1,1 bis 2,3 mm lang, 0,8 bis 1,5 mm breit; Stöhr verzeichnet in seinem Lehrbuch wesentlich größere Maße: Leberzellen 18 bis 26 μ , wobei aber nicht gesagt wird, ob die großen Zellen viel Fett enthalten, was für Beurteilung pathologischer Größenverhältnisse sehr wesentlich ist, da Zellen mit großen Fetttropfen für die Messung auszuschalten sind. Daher sind die Befunde der drei erstgenannten Autoren maßgebend.

Wenn man hiermit die in fettfreien Zellen gefundenen Werte der sieben untersuchten Fälle vergleicht, so kann man in allen eine teilweise Zellvergrößerung der übriggebliebenen Zellen sicher feststellen. Auch wenn man annimmt, daß die gefundenen Zahlen infolge der verschieden starken Schrumpfung durch die Konservierung eine Fehlerquelle enthalten, so ist diese jedenfalls gering. Besonders wird das dadurch bewiesen, daß, am deutlichsten und stets in den Fällen 1 und 4, häufig auch in Fall 5 und 6, um die breiten Balken eine konzentrische Schale ganz schmaler Balken lag, genau wie man es um Tumoren und Abszesse der Leber findet. Dieser Befund macht es in der Tat zweifellos sicher, daß diese im Durchschnitt 45 bis 50 μ breiten Balken knotenförmig angeordnetes hypertrophisches Lebergewebe sind. Am deutlichsten ist diese knotige Hypertrophie unter der Kapsel (1, 4).

Die Knoten weisen noch den weiteren, häufig beobachteten Befund auf, daß die Zellbalken in ihnen stärker gewunden sind, die radiäre Struktur tritt in ihnen

zurück, die Kapillaren sind sehr schmal. Die in Fall 1 gefundene sichere Läppchenvergrößerung ist durch Einlagerung solcher Knoten bedingt, besonders schön war das in einem Läppchen zu erkennen, dessen einer Radius die enorme Größe von 1,8 mm hatte. Hier lagen ganz deutlich zwei derartige Knoten, der eine peripherisch, der andere zentralwärts, jeder von einer Schale ganz schmaler Leberzellbalken umgeben. Im allgemeinen liegen die Knoten häufiger periportal. Sie zeigen keine Kernanhäufung, sind also durch Hypertrophie, nicht durch Hyperplasie der Zellen entstanden, nirgends fand sich auch ein Übergang in Adenom.

Eine Hyperplasie trat in Fall 1 deutlich hervor in Stücken aus der Mitte der Leber, es fand sich nämlich ein auffälliger Kernreichtum in breiten Leberzellbalken, dasselbe zeigte sich an vielen Stellen in Fall 2 und 5. Wichtig ist, daß die gehäuftten Kerne in breiten Zellbalken gefunden werden, nur dann kann man eine numerische Hyperplasie annehmen, in schmalen Balken mit gut erhaltenen Zellen entsteht Kernanhäufung auch dadurch, daß infolge Atrophie der Zellen die Kerne nahe aneinanderrücken.

Zur Frage der hellen Zellen, über die Adler¹ eine ausführliche Untersuchung gemacht hat, ist zu erwähnen, daß sie in den Fällen 1 und 2 gefunden wurden, jedoch verhältnismäßig selten. Ihr Aussehen stimmte genau mit der Beschreibung von Adler überein, der sie wohl mit Recht als Jugendformen der Leberzellen bezeichnet, eine Erklärung, der auch Kretz^{12 13 14} und Kaufmann¹¹ zustimmen. Hierfür spricht (Adler), daß sie nie Fett oder Pigment enthalten, häufig Erscheinungen von Kernwucherung, nach Adler auch Mitosen, zeigen, daß sie in fötalen Lebern am häufigsten, auch im wachsenden Organismus noch zahlreich sind und mit zunehmendem Alter immer seltener werden. In unserem Fall 1 lagen sie bisweilen gehäuft in den ganz breiten Zellbalken.

Fall 1 hatte noch besonderes Interesse dadurch, daß es sich um eine kompensatorische Hypertrophie bei Zerstörung von Lebergewebe durch Tumormetastasen handelte, ein recht selten beobachteter Fall. In der Literatur fand ich nur vier solche Fälle in der eben zitierten Adlerschen Arbeit erwähnt, außerdem einen nach Kretz zitierten Fall von Christian⁵, wo eine Leber mit Karzinommetastasen 15, 110 Pfund wog und drei Jahre lang nach Auftreten der klinischen Lebersymptome eine gute Nahrungsaufnahme stattfand, hier muß also eine Hypertrophie des Restlebergewebes stattgefunden haben.

Im zweiten Fall war eine knotige Hypertrophie nicht vorhanden, auffällig war es, daß häufig gerade die kleinsten im Bindegewebe erhaltenen Zellinseln sehr große 25 bis 30 μ messende Zellen mit sehr großen Kernen hatten, daneben waren auch große Zellen in umfangreicheren Gewebsinseln, aber nicht so häufig, auch die hellen Zellen traten häufig in den nur aus wenigen Zellen bestehenden kleinsten Inseln auf.

Die größten Zellen wies jedoch der dritte Fall auf. Hier fiel sofort beim Durchmustern der Präparate mit mittlerer Vergrößerung die enorme Größe der Zellen auf, welche in den fettarmen Knoten lagen und viel größer waren als die stark

fetthaltigen Zellen. Dazu kommt der stets enorm große Kern, häufig ein auffallend großes Kernkörperchen, sie können als Typus hypertrophischer Leberzellen gelten. Was ihre Anordnung betrifft, so treten auch sie in Knotenform auf, jedoch anders als in den übrigen Fällen mit knotiger Hypertrophie. Die Knoten sind nicht von atrophischen Leberzellen umsäumt, sondern es sind durch Bindegewebe abgegrenzte kleinere und größere Gewebsinseln, vereinzelt auch Zellkomplexe am Rande stark verfetteter größerer Gewebsinseln. In den hypertrophischen Knoten sieht man häufig stark mit Galle angefüllte Gallenkapillaren, wohl ein Zeichen der starken Tätigkeit dieser Zellen, da ein so großer Teil der Leber von der Funktion ausgeschaltet ist ¹⁾).

In betreff der Kernverhältnisse ist zu bemerken, daß man allerdings auch in normalen Lebern häufig zweikernige Zellen findet, doch kann man aus ihrem gehäuftem Auftreten, verbunden mit vielen Achter- und Biskuitformen und Kernanhäufung in breiten Leberzellbalken, darauf schließen, daß in Fall 1, 2 und 5 und besonders stark in Fall 7 eine wohl amitotische Kernvermehrung stattgefunden hatte, Fall 3 und 4 zeigten das nicht, hier muß man hauptsächlich eine reine Hypertrophie der Zellen annehmen. Fall 6 ist noch besonders zu besprechen, ebenso die eigentümlichen Kernveränderungen in Fall 2, welche zu einer zweifellosen Chromatinanreicherung vieler Kerne geführt hatten. Bei ihrer Beschreibung wurde wohl berücksichtigt, daß man häufig in der Leber Zellkerne mit sehr deutlicher Kernstruktur findet, doch in keinem der untersuchten Fälle wurden so breite Chromatinnetze und Körner gefunden; ferner ist auffällig, daß so häufig zwei derartige Kerne direkt nebeneinander lagen, es ist jedenfalls wahrscheinlich, daß es sich in diesem Fall um Kerne kurz nach der Teilung handelt, ob mitotische oder amitotische Teilung vorgelegen hat, ist nicht zu entscheiden; die Bilder erinnerten sehr an Mitosen, vielleicht waren es verklumpte Mitosen, sichere waren nicht nachzuweisen. Ähnliche Kernverhältnisse beschreibt Podwyssozki ²³ am Schluß seiner experimentellen Untersuchung über Regeneration von Lebergewebe bei Heilung von Wunden. Er hat hierbei im Protoplasma der Zellen chromatinartige Gebilde beobachtet, die er Prochromatin nennt. Er meint, daß diese vom Kerne assimiliert werde zwecks Chromatinanreicherung. Ob die Deutung von Podwyssozki zutrifft, muß dahingestellt bleiben.

Die merkwürdigsten Befunde bot jedenfalls Fall 6 dar insofern, als hier Mitosen in Leberzellen gefunden wurden. Wie im Anschluß an die Beschreibung des Falles schon geschildert wurde, war der klinische Verlauf der einer subakuten Zirrhose.

¹⁾ Hier ist zu erwähnen, daß Orth ²¹ bei Beschreibung eines Zirrhosefalles folgende Beobachtung mitteilt: „An mit Sudan gefärbten Schnitten fiel es auf, daß fast nur die atrophischen Leberzellen verfettet waren, ein Befund, den ich schon öfter gemacht habe und der insofern wichtig ist, als auch die neugebildeten Gallenkanälchen in dem zirrhotischen Bindegewebe die gleiche Verfettung darbieten können, was im Sinne einer Verwandtschaft der atrophischen Leberzellen und der Epithelzellen dieser Gallenkanälchen verwertet werden kann“. Die erste Beobachtung konnte sehr deutlich auch hier in Fall 3 gemacht werden, die zweite bisweilen in Fall 6.

Die Mehrzahl der Autoren, die über regeneratorische Vorgänge in der Leber gearbeitet haben, weist darauf hin, wie wesentlich es für das Auftreten oder, besser gesagt, das Auffinden von Mitosen in der Leber ist, ob der Krankheitsprozeß akut oder chronisch verläuft, als erster P o n f i c k ^{24 25}. Dieser besonders betont den großen Unterschied in den Regenerationsbildern bei seinen Tierversuchen ²⁴ und bei der Untersuchung von menschlichen Lebern ²⁵ mit chronischen Schädigungen, wie z. B. Echinokokkus. Wenn man die experimentellen Ergebnisse mit den Resultaten O r t h s und H ü b s c h m a n n s und mit dem Befund von Fall 6 vergleicht, so kann man feststellen, daß die Leber bei akuten schweren Schädigungen, wo es darauf ankommt, schnell viel zugrundegegangenes Parenchym zu ersetzen, einer intensiven Zellproliferation durch Mitose fähig ist, und zwar treten die Mitosen hauptsächlich in den Leberzellen selbst auf.

In zirrhotischen Lebern werden sonst recht selten Mitosen gefunden. Z a d o c - C o h n ³⁰ fand solche bei hypertrophischer Zirrhose (H a n o t). In den hier untersuchten übrigen vier Zirrhosefällen wurden einmal merkwürdige Kernveränderungen, die auf Chromatinanreicherung hinwiesen, gefunden, aber in keinem Fall sichere Mitosen. Das kann zwei Ursachen haben; entweder sind bei den chronisch verlaufenden Zirrhosen die Mitosen infolge der Langsamkeit der Degeneration und infolgedessen auch der Regeneration so selten, daß ein besonderer Zufall dazu gehört, sie zu finden, oder es kommt bei der Mehrzahl der Zirrhosen nur zu amitotischer Zellvermehrung.

Fall 7, wo die Regenerationsvorgänge in der letzten Zeit vor dem Tode ziemlich kräftig gewesen sein müssen und sich trotzdem keine Mitosen fanden, läßt annehmen, daß es in der Leber auch ohne Mitosen zu starker Hyperplasie kommen kann. Allerdings war, wie auseinandergesetzt, der Verlauf im ganzen ein mehr chronischer.

Eigentümlich ist, daß die Mitosen in unserem Fall 6 nur in den schmalen Zellschläuchen, gar nicht in den normal großen Leberzellen gefunden wurden.

Es ist nun die Frage, sind diese Zellschläuche durch Wucherung von Gallengängen entstanden, die sich dann allmählich in Leberzellreihen umwandeln, oder sind die Übergangsbilder von normalen Leberzellen zu diesen Bildungen so zu erklären, daß es sich um eine allmähliche Atrophie und Entdifferenzierung von Leberzellen handelt? Gerade hierüber sind die Meinungen der einzelnen Autoren noch völlig geteilt.

Für die Entscheidung dieser Frage war Fall 6 in mancher Beziehung ein geeignetes Untersuchungsobjekt; es fanden sich reichlich Bilder, welche nur die Erklärung zuließen, daß es sich hier um komprimierte Leberzellbalken handele, denn man sah deutlich eine verzweigte radiäre Struktur dieser Schläuche, welche nach einem Zentrum zusammenliefen und genau aussahen wie Leberläppchen, deren Zellen durch zwischengelagertes Bindegewebe atrophisch geworden waren. Dabei war gerade in diesen Bildern nirgends zu beobachten, daß aus diesen Zellschläuchen, die im bis an das ehemalige Zentrum der Läppchen reichenden Binde-

gewebe lagen, normale Leberzellen hervorgingen. Das kann man nur so erklären, daß hier infolge der das ganze Läppchen durchsetzenden Bindegewebswucherung eine gleichmäßige Atrophie aller Zellen des Läppchens vorhanden war, während dort, wo das Bindegewebe nur in die Peripherie der Läppchen eingedrungen ist, man im Zentrum der Läppchen normal breite Leberzellbalken, in der Peripherie schmale atrophische Zellschläuche findet. Hierüber haben neuerdings Goldzieher und Bokay⁶ Untersuchungen angestellt an zirrhatischen Lebern mit primärem Karzinom. Sie weisen besonders darauf hin, daß die atrophischen Zellbalken sehr oft im derben vernarbenden Bindegewebe liegen, so daß sie weit auseinanderliegen. Wenn es sich hier um gewucherte Gallengänge handeln sollte, deren Epithel sich zu Leberzellen umwandelt und dann neue Läppchen bildet, so müßte erst eine Resorption des dazwischenliegenden Bindegewebes stattfinden, was äußerst unwahrscheinlich ist. Goldzieher und Bokay beobachteten in diesen Zellschläuchen keine hyperplastischen Erscheinungen in dem Sinne, daß neues funktionierendes Lebergewebe aus ihnen entstand, wohl aber Übergang derselben in Geschwulstgewebe.

Betreffend Fall 6 kann man zusammenfassend sagen, daß es sich um eine ungewöhnlich schnell fortschreitende, eine subakute Zirrhose handelte mit schwerer Schädigung des Leberparenchyms, hierbei traten in entdifferenzierten Leberzellbalken Mitosen auf, ohne daß sich nachweisen ließ, daß diese Zellschläuche wieder normales funktionierendes Lebergewebe bildeten. Nirgends aber waren Mitosen in periportal Gallengängen zu finden, auch in normalen Leberzellen fanden sich keine Mitosen.

Daß die Mitosen gerade in den schmalen Zellschläuchen lagen, ist kein Gegenbeweis gegen ihre von uns angenommene Entstehung. Denn es handelt sich ja hier nur um entdifferenzierte Zellen, deren Vermehrungsfähigkeit absolut nicht geschädigt zu sein braucht, so daß sie bei starken formativen Reizen auch wieder wuchern können. Diese Zellbalken haben, worauf Orth besonders hinweist, eine auffallende Ähnlichkeit mit den atrophischen Harnkanälchen in der Niere; bei diesen handelt es sich ganz sicher darum, daß das sezernierende Epithel der normalen Harnkanälchen in ein kleines kubisches Epithel entdifferenziert ist. Diese Analogie erhöht die Wahrscheinlichkeit, daß auch die Zellschläuche bei der Leberzirrhose auf diese Weise entstanden sind. Auf die atrophischen Harnkanälchen ist aus einem besonderen Grunde noch näher einzugehen, man findet nämlich auch in ihnen Mitosen. Orth²² gibt hierfür die eben auch für die Zellschläuche in der Leber angeführte Erklärung, „daß atrophische Kanälchen, wenn ihnen auch die normale Funktion und Differenzierung der Zellen abgeht, doch einen kräftigen Stoffwechsel haben und dadurch zu formativen Leistungen befähigt sein können“. Diese Worte beziehen sich in diesem Sonderfalle auf die um anämisch-nekrotische Infarkte herumliegenden atrophischen Harnkanälchen, bei denen es sich um eine Atrophie durch mangelnde Ernährung mit Blut handelt. Das kommt nun sicher auch bei der Atrophie der Leberzellbalken bei Zirrhose

in Betracht, da durch die Bindegewebswucherung Kapillaren verschlossen bzw. Kapillarwände verdickt werden; die Ernährung der im Bindegewebe liegenden Leberzellen ist sicher nicht so gut wie die der von einem dichten Kapillarnetz mit ganz dünner Wand umgebenen normalen Leberzellbalken. Dieselbe Gefäßanomalie bedingt wohl auch eine gewisse Inaktivitätsatrophie, da die Zellen ja nur mangelhaft mit Arbeitsmaterial versorgt werden, so daß auch ähnliche Verhältnisse vorhanden sind wie bei der Granularatrophie der Nieren, bei der die Inaktivität infolge primärer Glomerulusveränderungen das wesentlichste für die Atrophie der Zellen ist. Bei der Leber kommt als drittes Moment für die Atrophie der Zellen in der zirrhotischen Leber noch die Einwirkung des interstitiellen Gewebes hinzu, die in der Niere gegenüber der Inaktivitätsatrophie zwar ganz zurücktritt, aber sicher bisweilen doch eine Rolle spielt. Es besteht also ätiologisch und morphologisch eine große Übereinstimmung zwischen beiden Organen. Bei der Niere kann man die schmalen Harnkanälchen nur als atrophische entdifferenzierte Kanäle ansehen, was für die Deutung der gallengangähnlichen Zellschläuche in der Leber sehr wesentlich ist. Daher erscheint die etwas ausführliche Darstellung gerechtfertigt.

Von den übrigen untersuchten Zirrhosefällen boten Fall 3 und 4 in bezug auf diese schmalen Zellbalken keine so deutlichen Befunde dar, sie waren hier nicht sehr zahlreich. Häufiger traten sie in Fall 2 und 5 auf, auch hier lagen sie immer im Bindegewebe, durch breites, sie an Menge stets vielfach übertreffendes Gewebe, das teils noch reich an zelliger Infiltration, teils schon derbes faserreiches Bindegewebe war, voneinander getrennt.

Die typischen Übergangsbilder von normalen in entdifferenzierte Leberzellschläuche fanden sich also in drei von den fünf Zirrhosen, und zwar zweimal gerade in den sicher syphilitischen Lebern. Das regelmäßige Vorkommen dieser Übergangsbilder gerade in syphilitischen Lebern betont besonders auch Orth.

Die reichhaltige Literatur über die kompensatorische Hypertrophie der Leber hat K r e t z ⁶ ausführlich zusammengefaßt. Es bleiben nur noch, soweit es nicht schon geschehen ist, einige neuere Arbeiten zu erwähnen. Zunächst ein von S c h o r r ²⁷ beschriebener Fall, wo sich abgelaufene gummöse Prozesse im Lobus quadratus und vorderen lateralen Teil des rechten Lappens, floride gummöse Prozesse der unteren Teile des linken Lappens, ferner noch herdweise Nekrosen fanden, daneben eine mächtige Hyperplasie, besonders im linken Lappen und im hinteren medialen Teil des rechten Lappens, es traten hier Knoten auf, die um das periportale Bindegewebe lokalisiert waren. M e l c h i o r ¹⁷ beschreibt zugleich mit einem ausführlichen Literaturreferat einen Fall, wo ebenso wie in unserem Fall 1 besonders auffällig der S p i g e l s c h e Lappen vergrößert war. Er weist gleichzeitig unter Anführung von Literatur (siehe dort) darauf hin, daß „anscheinend der Lobus Spigelii eine besondere Tendenz zur kompensatorischen Hypertrophie aufweist“, und schreibt weiter: „Ich vermute die Ursache darin, daß dieser Lappen im Verhältnis von Oberfläche zu Volumen von allen Leberabschnitten am günstig-

sten gestellt ist, er sich also am leichtesten vergrößern kann.“ Er kommt zu dem Resultat, daß ein Teil des neugebildeten Lebergewebes dadurch entsteht, daß sich in neugebildeten Gallengängen die ältesten Zellen zu Leberzellen umwandeln. Trotzdem er hier eine starke Wucherung annimmt, fand er keine Mitosen und gibt als Gründe hierfür an:

1. sei die Leiche erst 50 Stunden nach dem Tode seziert worden, Mitosenbilder seien daher nicht mehr zu erwarten,

2. könnte das Erysipel einen hemmenden Einfluß auf die zellproliferatorischen Vorgänge ausgeübt haben, „obwohl eine anatomische auf das Erysipel zurückzuführende allgemeine Zellschädigung fehlte“. Die erste Begründung könnte zutreffen, obgleich in unserem Fall 1, der erst später als 60 Stunden nach dem Tode seziert wurde, in den Karzinomzellen reichlich Mitosen waren.

Dagegen erscheint die zweite Begründung unzutreffend. Denn zunächst fanden sich im Fall 3, wo die Todesursache Erysipel bei maligner Syphilis war, Mitosen, dann aber ist überhaupt nicht anzunehmen, daß interkurrente akute Krankheiten einen Einfluß auf zellproliferatorische Vorgänge in der Leber haben sollten. Dagegen sprechen vor allem auch die erwähnten Befunde H ü b s c h m a n n s ¹⁰.

Wenn wir zum Schluß die bei Untersuchung der sieben Lebern gefundenen Resultate unter Berücksichtigung der Literatur zusammenfassen, so können wir sagen: „Bei chronisch verlaufenden Regenerationsprozessen in der Leber findet eine mitotische Kern- und Zellvermehrung nicht statt, wenigstens läßt sie sich im allgemeinen nicht nachweisen, dagegen kommt es zu einer Hypertrophie eines großen Teiles der erhaltenen Leberzellen. Diese tritt häufig (1, 3, 4, 5, 6) in Knotenform auf, wo die hypertrophischen Knoten, welche häufiger in der Nähe der periportal Gefäße liegen, keine oder nur sehr wenig Fettinfiltration zeigen. Man findet daneben in einer gewissen Anzahl der Fälle, hier in Fall 3, 4, 5, 7, eine partielle Fettinfiltration besonders in der Peripherie der Läppchen. In einem Fall (3) war sie sehr ausgedehnt. Die Bildung sekretorischer Läppchen mit periportalem Zentrum war zweimal (4, 6) zu beobachten. Bilder, die auf eine amitotische Kern- und Zellvermehrung schließen lassen, werden nicht immer, aber häufig gefunden, bei unserer Untersuchung von sieben Fällen viermal (1, 2, 5, 7). Im siebenten Fall ist die Läppchenvergrößerung nur auf Hyperplasie durch Amitose zurückzuführen, hypertrophische Zellen wurden nur vereinzelt gefunden. Eine Bildung neuer Läppchen war nicht zu beobachten, es handelte sich lediglich um Vergrößerung der vorhandenen Läppchen. In der Leber, welche einen mehr akuten Krankheitsverlauf annehmen ließ (Fall 6), fanden sich Mitosen in entdifferenzierten Leberzellschläuchen; dann sind noch die im Fall 5 beschriebenen chromatinreichen Kerne zu erwähnen. In keiner der untersuchten Lebern mit Zirrhose fanden sich Bilder, die darauf schließen ließen, daß aus neugebildeten Gallengängen neue Leberzellen entstehen; dagegen konnte man zu dem Resultat kommen (Fall 2, 5, 6), daß die schmalen gallengangähnlichen Zellschläuche bei der Zirrhose entdiffe-

renzierte atrophische Leberzellbalken sind; die makroskopischen Verhältnisse sind bereits im Anschluß an die Beschreibung der sieben Fälle zusammengefaßt worden.

Literatur.

1. Adler, Helle Zellen in der menschlichen Leber. Zieglers Beitr. Bd. 35. — 2. Aschoff, Referat in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen Bd. 5, 1898. — 3. Barbacci, Ausgang der akuten gelben Leberatrophie in multiple knotige Hypertrophie. Zieglers Beitr. Bd. 30, 1900. — 4. Carraro, Über Regeneration in der Leber. Virch. Arch. Bd. 195, Nr. 3, 1909. — 5. Christian, Secondary carcinoma of the liver etc. Amer. Med. Vol. V, p. 131. — 6. Goldzieher u. Bokay, Der primäre Leberkrebs. Virch. Arch. Bd. 203. — 7. Heile, Über einen traumatisch-anämischen Leberinfarkt mit ausgedehnten Regenerationserscheinungen. Ziegl. Beitr. Bd. 28. — 8. Henle, Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen. — 9. Hollefeld, Beitrag zur Kenntnis der kompensatorischen Leberhypertrophie. I.-Diss. Göttingen 1897. — 10. Hübschmann, Leberregeneration bei Typhus und Pocken. Ziegl. Beitr. Bd. 48. — 11. Kaufmann, Lehrbuch. — 12. Kretz, Hypertrophie und Regeneration des Lebergewebes. Wien. klin. Wschr. 1894, Nr. 20. — 13. Derselbe, Über Leberzirrhose. Wien. klin. Wschr. 1900, Nr. 12. — 14. Derselbe, Zur Pathologie der Leber. Lubarsch-Ostertag Ergebn. Bd. 8, Nr. 2. — 15. Löhlein, Drei Fälle von primärem Leberkrebs. Ziegl. Beitr. Bd. 42, 1907. — 16. v. Meister, Rekreation von Lebergewebe. Ziegl. Beitr. Bd. 15, 1894. — 17. Melchior, Ein Beitrag zur alkoholhypertrophischen Zirrhose. Ziegl. Beitr. Bd. 42, 1907. — 18. Orth, Traumatisch-anämischer Infarkt der Leber. Verh. d. D. Path. Ges. Aachen, III. Tagung. — 19. Derselbe, Lehrb. Bd. I b. — 20. Derselbe, Pathologisch-anatomische Diagnostik. 7. Aufl. — 21. Derselbe, Bericht über das Leichenhaus des Charitékrankenhauses für das Jahr 1910. Charité-Annalen. — 22. Derselbe, Atrophie von Harnkanälchen. Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. — 23. Podwyssozki, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration von Drüsengewebe. Ziegl. Beitr. Bd. I u. II, 1886, 1887/88. — 24. Ponfick, Experimentelle Beiträge für Pathologie der Leber. Virch. Arch. Bd. 118, 119, 138. — 25. Derselbe, Über Rekreation der Leber bei Menschen. Festschr. d. Assistenten f. Virch. — 26. Schmieden, Leberzirrhose und multiple Adenombildung in der Leber. Virch. Arch. Bd. 159. — 27. Schorr, Selten mächtige regenerative Hyperplasie usw. Ziegl. Beitr. Bd. 42, 1907. — 28. Vierordt, Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. — 29. Tschistowitsch, Über eine eigentümliche maligne Leberhyperplasie. Virch. Arch. Bd. 207, Nr. 3, 1911. — 30. Zadoe-Cohn, Sur la régénération du foie dans les états pathologiques. Arch. générale d. méd. 1897, Part. I.

X.

Über kompensatorische Hypertrophie und Hyperplasie des Lebergewebes beim Menschen.

(Aus dem Pathologischen Institut [Boerhaave-Laboratorium] in Leiden.)

Von

Dr. C. de Leeuw.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Wenn im tierischen Organismus eine Zeitlang an ein Organ größere Anforderungen gestellt werden, entsteht oft eine Zunahme des Volumens durch Vergrößerung (Hypertrophie) und nach einigen auch durch Vermehrung der spezifischen funktionierenden Elemente (Hyperplasie). Als Beispiele dieser kompen-