

so muß man sich überzeugen, daß die von diesen Autoren festgestellten Veränderungen in die oben beschriebenen zwei Gruppen unserer Fälle ganz und gar hineinpassen. So fanden Lyding und Starokadomski einzelne Plaques, deren Beschreibungen sie mit den alten Plaques unserer Gruppe als identisch erscheinen lassen; die von Faber beschriebenen Veränderungen unterscheiden sich nicht von den Veränderungen in der zweiten Gruppe unserer Fälle.

Wir glauben infolgedessen behaupten zu dürfen, daß Atherosklerose bei Pferden bis jetzt mikroskopisch nicht nachgewiesen worden ist und höchstwahrscheinlich auch überhaupt nicht vorkommt.

Literatur.

1. M. Bärner, Über den histologischen Bau der Arterien in der Brust- und Bauchhöhle des Pferdes usw. Jenaische Ztschr. f. Naturwissenschaften 1905, Bd. 40. — 2. Baum-Thienel, Über Besonderheiten im Bau der Blutgefäße. Arch. f. mik. Anat. u. Entwicklungsgeschichte 1904, Bd. 63. — 3. Björling, Virch. Arch. 1911, Bd. 205, H. 1. — 4. Faber, Die Arteriosklerose usw. Jena, 1912. — 5. Frank, Handbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. 2. — 6. Hutyra und Mareck, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, 1905, Bd. 1. — 7. Kitt, Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere 1906, Bd. I und 2. — 8. Köllisch, Zit. nach einer Bemerkung Hausers zum Vortrag von Saltykow. Verh. d. D. Path. Ges. 1910. — 9. Kölliker-Ebner, Handbuch der Gewebelehre, Bd. 3. — 10. Lyding, Zur Kenntnis der Arteriosklerose bei Haustieren. I.-D. Gießen 1907. — 11. Röhl und Bollinger, zit. nach Kitt. — 12. Schmidt, zit. nach Hutyra und Mareck. — 13. Starokadomski, Zur Frage der experimentellen Arteriosklerose. Diss. St. Petersburg 1909. — 14. Sticker, zit. nach Kitt.
-

V.

Zur Lehre von der alkoholischen Leberzirrhose.

(Aus dem Institut der pathologischen Anatomie an der Kaiserlichen Militär-Medizinischen Akademie zu St. Petersburg.)

Von

Dr. med. M. Schafir.

(Hierzu 8 Textfiguren und Taf. I.)

Die Frage über die Einwirkung von Alkohol auf den menschlichen Organismus im allgemeinen und besonders auf die Leber, die Frage, welche zu einer der umfangreichsten Literaturen Veranlassung gegeben hatte, behält auch bis zum heutigen Tage ihr enormes Interesse. Das ist einerseits darauf zurückzuführen, daß ungeachtet einer ganzen Reihe von Maßregeln, die in den Kulturstaaen im Kampfe gegen diese wahre Plage der Menschheit getroffen werden, dem Genießen von Alkohol kein Ende gemacht wird. Andererseits ist diese Frage von besonders hohem Interesse auch aus dem Grunde, weil die Ansichten der Autoren bezüglich der Wirkung von Alkohol im wesentlichen verschieden und zuweilen sogar einander widersprechend sind. Das gilt ganz besonders von der uns interessierenden Frage,

das heißt derjenigen der Wirkung von Alkohol auf die Leber, und zwar dessen Fähigkeit darin zirrhotische Veränderungen hervorzurufen. Während einige der Autoren, auf Grund ihrer experimentellen Forschungen, zu dem Schlusse kommen, daß Alkohol eine echte Zirrhose hervorzurufen imstande sei, haben die anderen — bei ihren langdauernden Experimenten mit Einführung von Alkohol — nicht einmal Spuren von Zirrhose jemals konstatiert; die dritte Gruppe von Experimentierenden schreibt nicht von der Fähigkeit des Alkohols Zirrhose hervorzurufen, sondern von der Tatsache, daß Alkohol eine parenchymatöse Degeneration der Zellen und deren Absterben verursacht; und endlich die vierte Gruppe bestreitet auch diese Wirkung.

Ohne bei der einschlägigen Literatur bei Einzelheiten zu verweilen, müssen wir nur erwähnen, daß vollkommen negative Resultate während ihrer Experimente sich bei Dahlström, Duchek, Scagliosi, Joffroy & Serveau sowohl wie bei v. Baumgarten ergeben hatten, wogegen die Mehrzahl von Autoren eine Hyperämie der Leber, fettige Degeneration der Leberzellen und fettige Infiltration (Kremiansky, Magnan, Ruge, Challand, Z. Pupier, Dujardin-Beaumetz und Audigé, Mairet und Combemal, Strassman, Sabourin, Afanassjew, v. Kahlden, Pohl, Kulbin, Kirtschew, Tobaldo, Rosenfeld, Jovine, Petrow, Friedenwald, d'Amato, Frontkowsky, Fahr und Saltykow) erhalten haben. Einige der Autoren konstatieren auch eine Atrophie der Leberzellen sowohl wie Nekrosen (Afanassjew, Kulbin, Laffite, Z. Pupier, Inghilleri, Burzio, Ribbert).

Was ferner die von den Autoren erhaltenen interstitiellen Veränderungen anbelangt, so haben einige der Autoren eine verschieden ausgeprägte kleinzellige Infiltration der Glisson's Kapsel (Dujardin-Beaumetz und Audigé, Afanassjew, Grandmaison, Jovine, d'Amato) nachgewiesen. In einigen Fällen haben die Autoren eine Infiltration mit runden Elementen gleichzeitig mit einem unbedeutenden Proliferieren des Bindegewebes (Z. Pupier, Grandmaison, Tobaldo, Kulbin, Afanassjew, Inghilleri, Burzio) konstatiert. Einen scharf ausgeprägten Prozeß gelang es Strauss und Blocq, de Rechter, Mertens, Fahr, Berkley zu erhalten. Und endlich, den einzigen in der Literatur zitierten Fall von typischer Leberzirrhose gelang es Saltykow, an einem Kaninchen bei intravenösem Einführen von Alkohol, zu erzeugen.

Aus dieser kurzgefaßten Übersicht des experimentellen Alkoholismus ist mit zweifelloser Klarheit zu folgern, daß in Bezug auf die Frage von Alkoholzirrhose absolut keine Einigkeit existiert; an der Hand jedoch von Angaben in der Literatur dürfte man dennoch annehmen, daß die am öftesten zu konstatierenden Symptome der Wirkung von Alkohol auf die Leber der Tiere die degenerativen Veränderungen in den Leberzellen sind bis zum Grade von Nekrosis steigende sowohl wie atrophische Veränderungen. Wogegen die interstitiellen Veränderungen keineswegs so bedeutend sind, daß von einer typischen Zirrhose die Rede sein könnte.

Derartige experimentelle Ergebnisse entsprechen vollkommen den in der Pathologie des Menschen wahrzunehmenden Tatsachen. Die Kliniker halten sich zur Ansicht über die Abhängigkeit der Leberzirrhose von chronischem Alkoholgenießen, wobei eine derartige Ansicht dadurch zu erklären ist, daß unter den Zirrhotikern ein großer Prozentsatz von Personen zu finden ist, in deren Anamnese der Genuß von Alkoholgetränken erwähnt steht. Nach der Meinung v.

H a n s e m a n n ' s erweist es sich, wenn wir die Frage umgekehrt behandeln, d. h. fragen, wie viele Alkoholiker an Leberzirrhose erkranken, daß die Zirrhose auch bei Alkoholikern keineswegs oft zu konstatieren ist. Die Mehrzahl der Autoren (K l o p s t o c k, v. B a u m g a r t e n, F a h r und mehrere andere) sind der Meinung, daß die Zirrhose, im Vergleich zur Verbreitung von Alkoholismus, eine seltene Krankheit bildet. Das häufigste Symptom der Einwirkung von chronischem Alkoholismus auf die Leber ist — laut statistischen Angaben — die fettige Infiltration der Leberzellen; die Leberzirrhose aber kommt selten vor. Beim Durchsehen desselben statistischen Materials wird es jedoch ersichtlich, daß die Leberzirrhose bei Potatoren dennoch öfter als bei den Nichtalkoholikern zu konstatieren ist, und einige der Autoren (K l o p s t o c k, R ö s s l e, v. B a u m g a r t e n, F a h r, K a u f m a n n) sprechen deshalb die Vermutung aus, daß diese spezifische Einwirkung auf die Leber keineswegs vom Alkohol selbst ausgeübt wird, vielmehr dieser letztere nur ein begünstigendes Moment bildet, indem er den Organismus schwächt und auf diese Weise den Weg für die Stoffe bahnt, die auch unabhängig vom Alkohol eine Leberzirrhose hervorzurufen imstande wären. Die Ergebnisse statistischer Beobachtungen mit denjenigen der Experimente vergleichend, sehen wir, daß sie vollkommen übereinstimmen. Wie beim experimentellen Studieren der Wirkung von Alkohol auf die Leber die Autoren in der Mehrzahl von Fällen eine fettige Infiltration sowohl wie einen unbedeutenden interstitiellen Prozeß erhielten, so finden wir auch beim Durchsehen des menschlichen Materials, daß das häufigste Symptom von Alkoholwirkung die „Fettleber“ ist, wogegen die Leberzirrhose ein seltenes Vorkommnis bildet.

Somit ist die Frage über Abhängigkeit der Leberzirrhose vom chronischen Alkoholismus noch lange keine entschiedene. Dasselbe gilt auch für die Frage über die Ätiologie der Zirrhose im allgemeinen.

Beim Durchsehen der umfangreichen, sich auf die experimentelle Zirrhose beziehenden Literatur konnten wir zu der Überzeugung kommen, daß es eigentlich gar keinen Stoff gibt, der an und für sich — in den Magen eingeführt bzw. subkutan oder intravenös eingespritzt — beständig imstande wäre bei Experimentiertieren zirrhotische Veränderungen in der Leber hervorzurufen. Weder Experimente mit dem Unterbinden des *Ductus choledochus* und dessen Abzweigungen, noch Experimente mit dem Unterbinden von *v. porta* und *art. hepatica*, noch das Einführen in den Magen der Tiere von Phosphor, Arsenik und Blei waren imstande bei den Tieren eine typische Leberzirrhose hervorzurufen. Neues Licht über die Frage der Ätiologie kam im Jahre 1894, als auf dem medizinischen Kongreß in Rom H a n o t und B o i x eine neue Abart von Zirrhose beschrieben haben — „dyspeptische“ bzw. die sogenannte „Budds Zirrhosis“, nach B u d d genannt, der sich bereits 1856 für die Bedeutung von Darmfunktionstörung in bezug auf die Ätiologie von Zirrhose ausgesprochen hatte. B o i x erzeugte Zirrhose bei Experimentiertieren, indem er ihnen Buttersäure einführte. In den Experimenten von B o i x — bei gleichzeitigem Einführen von Alkohol — war dieser letztere sogar ein Hindernis für die Entwicklung von Zirrhose. B o i x meint daher, daß die sogenannte „alkoholische Zirrhose“ die Folge einer durch Alkohol bedingten Verdauungsstörung bildet. Die Experimente von B o i x sind vielfach wiederholt worden, wobei die Autoren ein Wuchern des Bindegewebes erhielten, ein weniger bedeutendes jedoch als dasjenige bei B o i x (d e J o s s e l i n d e J o n g, J o a n n o w i c z, U t e w s k y, P o g g e n p o h l und mehrere andere). Noch eine ganze Reihe von Experimenten

unbeachtet lassend, die von den betreffenden Autoren zwecks Hervorrufung einer experimentellen Leberzirrhose vorgenommen waren, haben wir nur zu erwähnen, daß schärfer ausgeprägte interstitielle Veränderungen in der Leber nach Einführen von Bakterien bzw. von Produkten ihrer Lebenstätigkeit erhalten wurden (Krawkow, Wera Dantschakoff-Grigorewsky und mehrere andere). Und schließlich lieferten die in der allerletzten Zeit zwecks Ermittlung der Wirkung auf die Leber der verschiedenen Arten von Fleischnahrung vorgenommenen Experimente sehr interessante Resultate. In der Leber der mit Gehirn und Eigelb gefütterten Kaninchen sind von Chalato w gleichzeitig mit zirrhatischen Veränderungen Ablagerungen von Lipoidsubstanzen in Form von flüssigen Sphärokrystallen entdeckt worden und man kam infolgedessen auf die Idee, daß auch die erwähnten zirrhatischen Veränderungen von der schädlichen Wirkung derartiger Lipoidsubstanzen abhängig sind. Die von Wesselkin vorgenommenen Experimente mit Füttern der Tiere mit einzelnen Bestandteilen der Lipoidgruppe, z. B. mit Lezithin, lieferten negative Resultate. Um die Frage zu lösen, womit eigentlich das Evolutionieren der zirrhogenen Wirkung von Lipoiden verbunden ist, haben Anitschkow und Chalato w Experimente mit Fütterung der Kaninchen mit reinem Cholesterin vorgenommen, wobei es sich herausstellte, daß dabei tatsächlich eine Infiltration der Leber mit ganz denselben Lipoiden in Form von flüssigen Krystallen stattfindet, die beim Füttern mit Eigelb konstatiert wurden, so daß die schädliche Wirkung auf den Organismus und speziell auf die Leber der Fleischnahrung, welche von den Autoren (Ignatowsky, Starokadomsky, Stukkey, Chalato w) bei ihren Experimenten verwendet wurde, auf den Einfluß des in solcher Nahrung enthaltenen Cholesterins zurückzuführen ist. Diese Tatsache entspricht auch den klinischen Beobachtungen während der letzten Zeit (Chauffard).

Aus der vorstehenden kurzgefaßten Übersicht der sich auf die experimentelle Zirrhose beziehenden Literatur ist zu ersehen, daß sowohl in Bezug auf die Frage von Abhängigkeit der Zirrhose von chronischem Alkoholismus wie in Bezug auf diejenige der Ätiologie der Zirrhose im allgemeinen noch keine endgültig feststehende Ansicht existiert. Infolgedessen haben wir, von dem hochgeehrten Herrn Prof. A. I. Moissejew aufgefordert, uns die Aufgabe gestellt zu ermitteln: 1. Ob der längere Zeit hindurch in den Magen eingeführte bzw. intravenös eingespritzte Alkohol imstande ist, in der Leber von Experimenttieren zirrhatische Veränderungen hervorzurufen, und 2. ob Alkohol den Verlauf dieses Prozesses beeinflussen, insbesondere beschleunigen kann, wenn die Tiere mit Stoffen gefüttert werden, welche — wie es die Experimente in der allerletzten Zeit bewiesen haben — an und für sich imstande sind, zirrhatische Veränderungen hervorzurufen. Als Stützpunkt für die Lösung dieser Fragen diene das Untersuchen von Gitterfasern nach der im Handbuche Schmorsls beschriebenen Methode Bielschowskys, da eine mehr oder weniger starke Entwicklung der Gitterfasern — den neuesten Angaben in der einschlägigen Literatur entsprechend — auf beginnende Zirrhose hinweisen würde (Herxheimer).

Unsere Experimente wurden an 48 Kaninchen angestellt. Die Kaninchen wurden aus dem Grunde gewählt, weil sie — laut Angaben in der Literatur — die bequemsten Tiere für das Einführen von Alkohol in den Magen sind, da sie niemals vomieren und ihr Magen beständig mit Nahrung gefüllt ist, wodurch das direkte Einwirken von Alkohol auf die Schleimhaut des Magens, welches Magengeschwüre bei Hunden verursachte, vermieden wird. Außerdem weist — laut Beobachtungen von Schumkowa-Trubina — die Leber der Kaninchen wenig Gitterfasern auf, was das Beobachten ihres pathologischen Proliferierens erleichtert.

Von 48 Kaninchen — 6 gingen sehr bald nach Beginn der Experimente zugrunde und deren

Leber wies keine Veränderungen auf — eines der Kaninchen wurde als Kontrolltier getötet und die übrigen 41 dürften in drei Gruppen eingeteilt werden. Zur ersten gehören 22 Kaninchen, denen während einer mehr oder weniger langen Zeit Schnaps vermittle einer Sonde in den Magen, im Quantum von 3 bis 4 g absoluten Alkohols pro 1 Kilo des Körpergewichts des Tieres, eingeführt wurde. In der zweiten Gruppe zählen 9 Kaninchen, denen absoluter Alkohol intravenös — in die Ohrvene — in einer Verdünnung (0,1 pro 10,0) mit physiologischer Kochsalzlösung eingeführt wurde. Die Einspritzungen wurden allwöchentlich vorgenommen. Die Initialdosis betrug gewöhnlich 0,1 ccm absoluten Alkohols. Diese Dosis wurde mit der Zeit verstärkt, so daß in einigen Fällen wir 1,0 ccm für eine Einspritzung erreichten. Und schließlich, die dritte Gruppe besteht

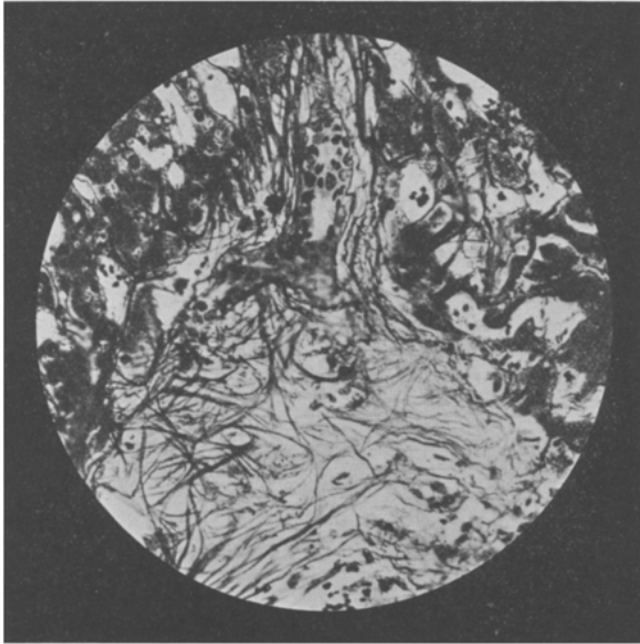


Fig. 1. Präparat der Leber des Kaninchens Nr. 23, nach Bielschowsky's Methode behandelt. Das Kaninchen erhielt den Schnaps in den Magen eingeführt. Auf dem Präparate sieht man einen Gitterfasernproliferierungsherd. (Apochromat von Zeiss, 4 mm. Projekt.-Okul. 4. Vergrößerung 233.)

aus 10 Kaninchen, die mit Eigelb in Milch gelöst gefüttert wurden, wobei jedes Kaninchen ein Eigelb täglich erhielt. Anfangs aßen die Kaninchen das Eigelb ungerne, späterhin gewöhnten sie sich aber daran und aßen alles, was ihnen in den Käfig gesetzt wurde, auf. Gleichzeitig erhielten die Kaninchen dieser Gruppe auch täglich Schnaps, im Quantum von 3 g absoluten Alkohols pro 1 Kilo des Körpergewichts.

Da einige Autoren (Siegenbeek-van Heykelom u. a.) darauf hinwiesen, daß in der Leber normaler Kaninchen ein zirrhotischer Prozeß zuweilen zu konstatieren ist, haben wir vor Beginn der Experimente an acht Kaninchen die Laparotomie mit Exzision eines Stückchens Leber ausgeführt. In der ersten Gruppe hatten wir vier solcher operierten Kaninchen, in der zweiten zwei und in der dritten ebenfalls zwei. Die aus dem bei der Operation ausgeschnittenen Stückchen Leber angefertigten Präparate dienten als Kontrollstückchen für jedes der operierten Kaninchen und wurden mit denjenigen aus der Leber desselben Kaninchens verglichen.

Die Dauer der Experimente war eine verschiedene: von 7 Tagen bis $8\frac{1}{2}$ Monaten. Nach Abschluß des Experiments wurden die Kaninchen durch einen Stich in die *Medulla oblong.* getötet. Die meisten Kaninchen gingen jedoch zugrunde. Der Tod war entweder durch eine *Pleuritis purul.*, bzw. *Peritonitis* oder *Perikarditis* zu erklären. In einigen Fällen waren bei der Obduktion keine Ursachen des Todes zu konstatieren; der Tod solcher Kaninchen trat plötzlich ein.

Einige der Kaninchen begannen, nach einem mehr oder weniger andauernden Genießen von Schnaps, sehr stark im Gewicht abzunehmen und verfielen in einen Zustand kompletter *Kachexie*, die auf Grund ihres zweifellosen Zusammenhangs mit Alkoholvergiftung mit vollem Rechte als „alkoholische“ bezeichnet werden darf. In solchem Kachexiezustande gingen sie auch

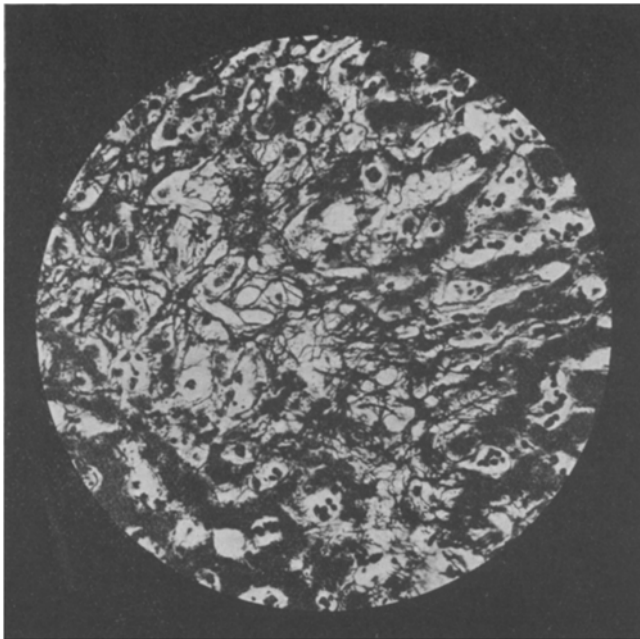


Fig. 2. Präparat der Leber des Kaninchens Nr. 21, nach Bielschowsky's Methode behandelt. Das Kaninchen erhielt den Alkohol intravenös eingeführt. Auf dem Präparate sieht man ein äußerst scharf ausgeprägtes Proliferieren von Gitterfasern. (Apochromat von Zeiss 4 mm, Projekt.-Okul. 4, Vergrößerung 233.)

zugrunde. Während der Obduktion waren bei solchen Kaninchen atrophische Veränderungen der inneren Organe zu konstatieren.

Zur Ergänzung des zu unserer Verfügung stehenden experimentellen Materials haben wir auch eine mikroskopische Untersuchung der Leber mehrerer Alkoholiker, die im Obuchowschen Hospital mit der Diagnose von „Alcoholismus chr.“ gestorben waren, ausgeführt.

Was die von uns erhaltenen Resultate anbetrifft, so wurden bei der mikroskopischen Untersuchung in der ersten Gruppe von Experimenten, d. h. da, wo der Schnaps den Kaninchen in den Magen eingeführt wurde, degenerative Veränderungen der Leberzellen nachgewiesen, die zuweilen bis zum Grade einer Nekrose gingen. Die nekrotischen Herde waren gewöhnlich mit feinen und größeren Fett-

tropfen infiltriert. Im weiteren Verlaufe fanden sich rings um solche Herde entzündliche Veränderungen sowohl wie die Entwicklung eines kompakten Bindegewebes. Das Entstehen von nekrotischen Herden hing weniger von der Dauer der Experimente ab als von den individuellen Verhältnissen, da die nekrotischen Herde auch nach Experimenten von einer sehr geringen Dauer konstatiert wurden. Außer den genannten Veränderungen sind bei Experimenten von bedeutender Dauer auch atrophische Veränderungen nachgewiesen worden. An degenerative Veränderungen der Leberzellen hat sich zuweilen auch fettige Infiltration (mit

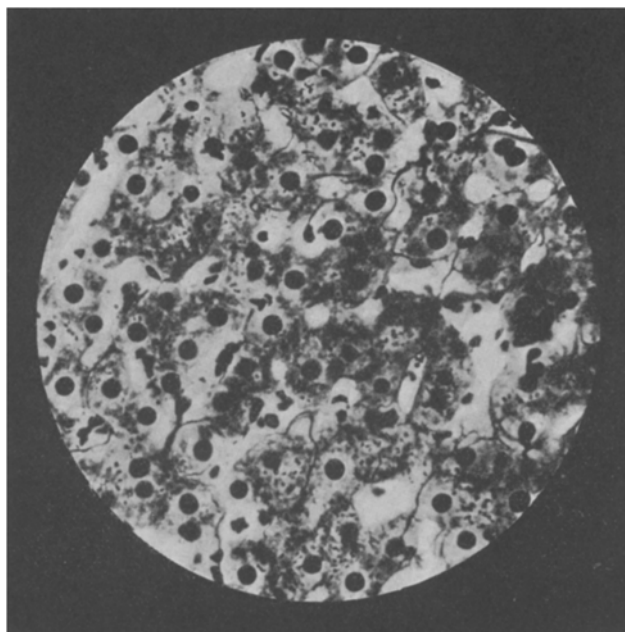


Fig. 3. Präpariertes Stückchen aus der normalen Leber des Kaninchens Nr. 32, welches während der Operation ausgeschnitten und nach Bielschowsky's Methode behandelt war. Auf dem Präparate sind lediglich kleine, feine Gitterfaserchen, in einer höchst geringen Anzahl, zu (sehen. Aprochromat von Zeiss 4 mm., Projekt.-Okul. 4. Vergrößerung 400.)

Neutralfetten) angeschlossen, wobei die Fetttropfen ziemlich gleichmäßig über den ganzen Lobulus angeordnet erschienen.

Die in dieser Gruppe von Experimenten konstatierten interstitiellen Veränderungen waren nicht genügend bedeutend, um von typischer Zirrhose sprechen zu können. Die Bildung von dichtem Bindegewebe haben wir nur in äußerst seltenen Fällen konstatiert, und auch dann war es nur stellenweise zu finden. Wogegen in der Mehrzahl der Fälle die interstitiellen Veränderungen in Form von mehr oder weniger starker feinzelliger Infiltration des Periportalgewebes zum Ausdruck kamen. Die Intensität solcher Infiltration war nicht allein von der Dauer des Experiments, sondern auch von der Individualität abhängig, da sie auch bei

Experimenten von verhältnismäßig geringer Dauer zu konstatieren war. Während das Proliferieren des faserigen Bindegewebes selten zu konstatieren war, wurde die Bildung von Gitterfasern beinahe in jedem Experimente der ersten Gruppe nachgewiesen. Die Gitterfasern bildeten ein Netz in dem Periportalgewebe.

Bedeutend intensivere parenchymatöse und interstitielle Veränderungen sind in der zweiten Gruppe der von uns angestellten Experimente, d. h. in der Gruppe nachgewiesen worden, wo absoluter Alkohol intravenös in Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung den Kaninchen eingeführt wurde. Bei einigen der

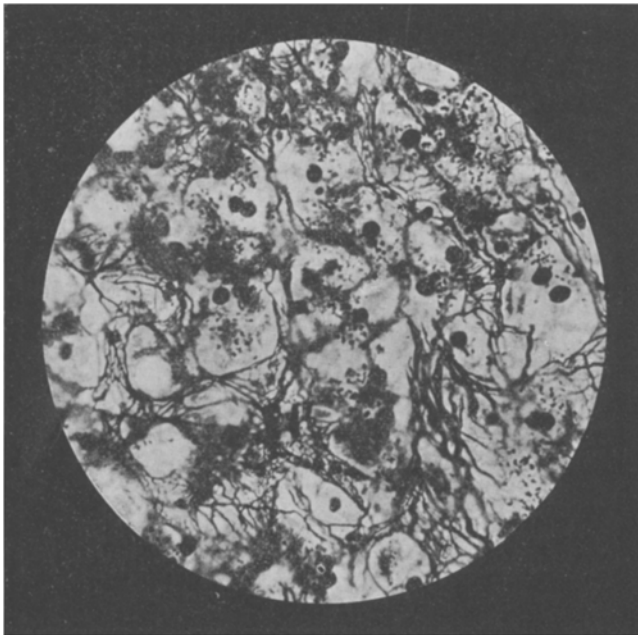


Fig. 4. Präparat aus der Leber desselben Kaninchens nach dessen Tode, nach Bielschowsky's Methode behandelt. Das Kaninchen erhielt Schnaps und Eigelb. Auf dem Präparate sieht man ein äußerst scharf ausgeprägtes Proliferieren von Gitterfasern. (Apochromat von Zeiss 4 mm, Projekt.-Okul. 4. Vergrößerung 400.)

Experimente dieser Gruppe war auch die Bildung eines dichten Bindegewebes zu konstatieren. Was die Bildung von Gitterfasern anbetrifft, so waren solche in dieser Gruppe über den ganzen Lobulus entwickelt, indem sie feinmaschige Gruppen von Leberzellen und sogar einzelne Zellen umgebende Netze bildeten. Die Resultate, die sich nach intravenösem Einführen von Alkohol ergeben hatten, waren also stärker ausgeprägt als diejenigen in den Experimenten der ersten Gruppe, wo Alkohol in den Magen eingeführt wurde. Solche Veränderungen konnten gewiß nicht allein vom direkten Einwirken des Alkohols auf das Parenchym der Leber abhängen, sondern vielleicht auch eine Folge der Veränderungen sein, die im Blute durch Alkohol hervorgerufen werden (Naunyn, Kretz, Saltykow).

In der dritten Gruppe unserer Experimente, d. h. in der Gruppe, wo die Kaninchen mit Eigelb gefüttert wurden und gleichzeitig Schnaps bekamen, konstatierten wir ganz dieselben Veränderungen, welche bereits in Fällen, wo die Tiere mit Eigelb gefüttert wurden (Chalatow) beschrieben worden sind. In der Leber der Tiere dieser Gruppe wurde eine starke fettige Infiltration konstatiert, wobei die Fetttropfen hauptsächlich an der Peripherie der Lobulus angeordnet erschienen. Die fettige Infiltration war eine schärfer ausgeprägte bei länger dauernden Experimenten und erschien in Form einer Ansammlung in der Leber von neutralen sowohl wie anisotropen Fetten respektive Cholesterinverbindungen.

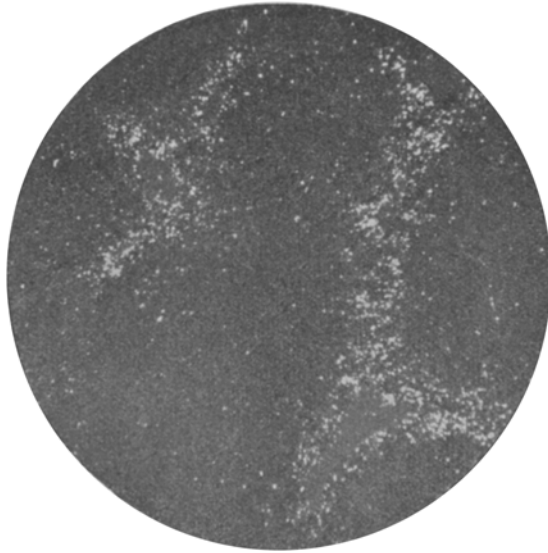


Fig. 5. Präparat aus der Leber des Kaninchens Nr. 32, photographiert bei polarisiertem Licht, mit unvollständiger Kreuzung der Nicolschen Prismen. Auf dem Präparate sieht man eine Ansammlung von flüssigen Kristallen an der Peripherie der Leberläppchen. (Objektiv von Seibert I., Okul. I von Zeiss. Vergrößerung 28.)

Gleichzeitig mit der fettigen Infiltration sind in den Lebern dieser Gruppe auch mehr oder weniger stark ausgeprägte interstitielle Veränderungen konstatiert worden, wobei in einigen länger dauernden Experimenten auch die Bildung eines faserigen Bindegewebes nachgewiesen wurde. Die in der in Frage stehenden Gruppe erhaltenen Veränderungen sind zweifellos auf die Wirkung des Eigelbs resp. des Cholesterins zurückzuführen. Eine derartige Auffassung wird dadurch bestätigt, daß in Experimenten mit Einführung von reinem Alkohol in den Magen der Kaninchen es uns nicht gelang, besonders scharf ausgeprägte Veränderungen im Sinne der Entwicklung eines interstitiellen Prozesses zu konstatieren. Andererseits ist es uns aus der Literatur (Chalatow) bekannt, daß beim Füttern der Tiere ausschließlich mit Eigelb, ohne Alkohol, in der Leber Veränderungen konstatiert wurden, die denjenigen identisch sind, welche wir beim Einführen von Eigelb

und Alkohol nachgewiesen haben. Hieraus erhellt, daß der Hauptfaktor, der die vorerwähnten Veränderungen hervorruft, gerade das Eigelb, nicht aber der Alkohol ist. Was die nekrotischen, in zwei Experimenten dieser Gruppe konstatierten Herde anbelangt, so sind solche natürlich auf die Wirkung des Alkohols zurückzuführen, da sie auch bei Experimenten mit Einführung von reinem Alkohol zu konstatieren sind, wogegen sie beim Füttern mit Eigelb nicht beobachtet werden.

Die von uns in der dritten Gruppe von Experimenten erhaltenen Resultate bestätigen demnach die Beobachtungen der Autoren bezüglich des schädlichen Einflusses der lipoiden Substanzen des Hühnereigelbs auf die Leber. Der Alkohol

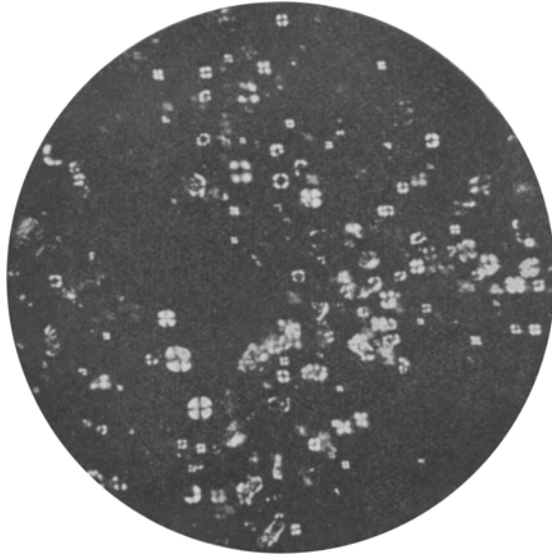


Fig. 6. Präparat aus der Leber des Kaninchens Nr. 37, bei polarisiertem Licht mit vollständiger Kreuzung der Nicolschen Prismen photographiert. Auf dem Präparate sieht man Ansammlungen von flüssigen Kristallen, von denen die meisten die Form eines Kreuzes annehmen. (Apochromat von Zeiss 4 mm, Projekt.-Okul. 4. Vergrößerung 233.)

verhindert nicht — wie es unsere Experimente bewiesen haben — die Entwicklung von Veränderungen in der Leber. Es wäre aber unmöglich zu behaupten, daß er zum Entwickeln von Veränderungen beiträgt, indem er solche verstärkt. Wir besitzen nämlich dazu keine genügende Beweise, da es beim Vergleichen der Resultate unserer Experimente mit den Resultaten der Experimente (von gleicher Dauer) anderer Autoren, es nicht gelingt, irgendeinen besonderen Unterschied in bezug auf die Veränderungen zu konstatieren.

Wir müssen unbedingt noch bei der Frage verweilen, inwiefern die von uns erhaltenen experimentellen Daten auf den Menschen übertragen werden dürfen. Die mikroskopische Untersuchung einer wenn auch geringen Anzahl Lebern von Alkoholikern, die wir zur Ergänzung des experimentellen Materials vorgenommen

haben, hat — den literarischen Daten entsprechend — bewiesen, daß das häufigste Symptom der Wirkung von Alkohol auf die Leber in einer fettigen Infiltration der Leberzellen besteht. Die interstitiellen Veränderungen sind aber keineswegs so bedeutend, daß von typischer Zirrhose die Rede sein könnte. Die Bildung von Gitterfasern in der menschlichen Leber ist jedoch etwas äußerst Seltenes. Der Charakter dieser Veränderungen ist also in vielem denjenigen der von uns bei dem Kaninchen hervorgerufenen pathologischen Erscheinungen gleich. In der Tat gelang es uns nicht — wie übrigens auch den meisten Autoren — bei einem Kanin-

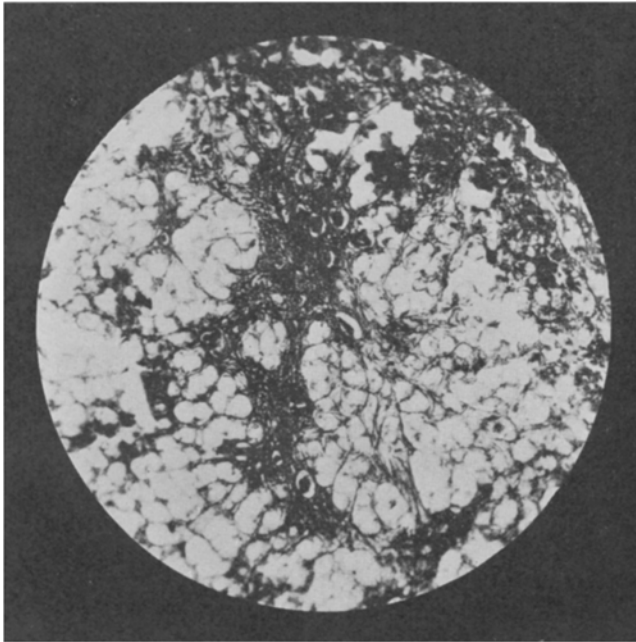


Fig. 7. Präparat aus der Leber eines Alkoholikers (Nr. 1), nach Bielschowsky's Methode behandelt. Auf dem Präparate, in den Periportalräumen, ist eine große Ansammlung von Gitterfasern zu sehen. (Apochromat von Zeiss 16 mm, Kondensat.-Okul. 4. Vergrößerung 73.)

chen — sogar nach sehr lange dauerndem Einführen von Alkohol — einigermaßen scharf ausgeprägte interstitielle Veränderungen in der Leber zu erzielen. Jedoch die fettige Infiltration sowohl wie die Bildung von Gitterfasern sind auch beim Kaninchen im Falle eines experimentellen Alkoholismus zu finden, wie es auch bei Trinkern konstatiert wird. Bei einem Kaninchen sind diese Veränderungen, im Vergleich zu denjenigen bei Menschen, wohl in bedeutend schwächerem Grade ausgeprägt, für uns ist aber der Umstand wichtig, daß der morphologische Sinn solcher Veränderungen in beiden Fällen identisch ist.

Wenn es auch nicht gelingt, eine echte Zirrhose mit Bildung einer großen Menge faserigen Bindegewebes bei experimentellem sowohl wie bei menschlichem Alko-

holismus zu beobachten, so ist es doch unmöglich dem Alkohol die Wirkung einer Proliferierungsprozesse im Leberstroma hervorrufenden Substanz abzusprechen. Wir haben hier eine eigenartige Form von zirrhotischen Veränderungen beobachtet, die in einer ergiebigen Bildung nicht von gewöhnlichen Kollagen-, sondern von sogenannten „Gitterfasern“ besteht und auf diese Weise dürfen die interstiellen bei menschlichem sowohl wie bei experimentellem Alkoholismus zu konstatierenden Veränderungen mit Recht als „Gitterfasernzirrhose“ bezeichnet werden.

Es versteht sich von selbst, daß auf Grund der in Bezug auf die Genese nahen Verwandtschaft dieser Fasern mit den Kollagenfasern des fibrösen Bindegewebes,

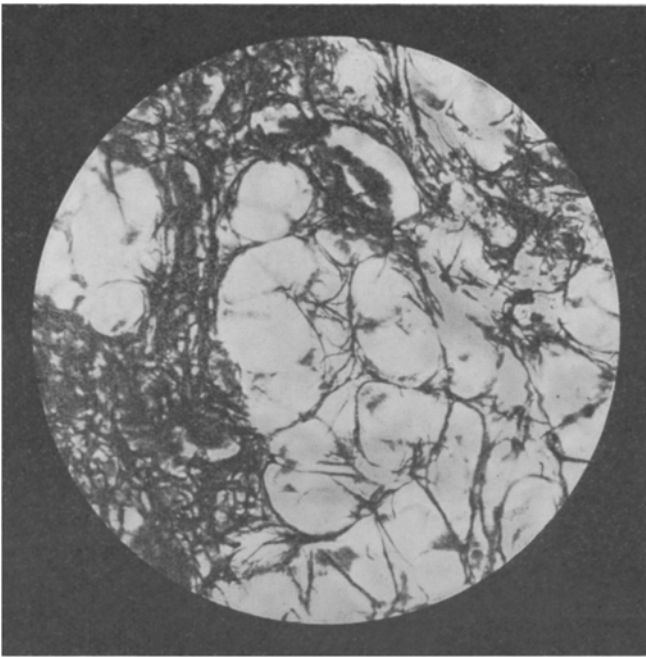


Fig. 8. Präparat aus der Leber desselben Alkoholikers, nach Bielschowsky's Methode behandelt. Auf dem Präparate sieht man, daß die Gitterfasern jede der Fettvakuolen umgeben. (Apochromat von Zeiss 4 mm, Projekt.-Okul. 4. Vergrößerung 233.)

es theoretisch vollkommen zuzugeben ist, daß mit der Zeit — je nach dem Verwandelnde der Gitterfasern in Kollagenfasern — das Bild einer gewöhnlichen Zirrhose entstehen wird. Weder bei Experimenten noch — wie es scheint — an menschlichem Materiale findet jedoch eine derartige Verwandlung bis zu irgendeinem bedeutenden Grade statt. Verzichtet man bei der mikroskopischen Leberuntersuchung auf die Gitterfasern überhaupt, so könnte man leicht zum Schlusse kommen — und in der Tat ist eine solche Meinung ziemlich verbreitet —, daß Alkohol keine Wirkung auf das Leberstroma ausübe. Die Anwendung der modernen Methoden für Bearbeitung von Präparaten berechtigt uns jedoch eine derartige,

sozusagen „zirrhogene“ Wirkung des Alkohols zuzugeben. Unser Standpunkt gleicht also die zwei extremen Richtungen aus, die bis jetzt in der sich auf die alkoholische Zirrhose beziehenden Literatur geherrscht haben. Wenn einige der Autoren überhaupt gar keine interstitielle Veränderungen der Leber bei Alkoholismus beobachtet haben und andere sich für das Existieren einer echten alkoholischen Zirrhose aussprachen, so gestatten die Ergebnisse des vorliegenden Studiums, sich beim chronischem Alkoholismus für das Existieren von interstitiellen Veränderungen der Leber — lediglich aber in dem speziellen, vorstehend angegebenen Sinne — auszusprechen.

Wenn — nach den statistischen Daten zu urteilen — die typische Zirrhose bei den Trinkern etwas häufiger als bei den Nichtalkoholikern zu konstatieren ist, so widerspricht auch dieser Umstand keineswegs der eben ausgesprochenen Ansicht. Der in dem Leberparenchym retinierte Alkohol führt einerseits zur Schwächung der Widerstandsfähigkeit dieses Organs und bereitet andererseits zweifellos dessen Stroma zu einer weiteren fibrösen Degeneration vor.

Literatur.

1. Afanassiew, W. A., Dr., „Zur Pathologie des akuten und chronischen Alkoholismus.“ Beitr. z. path. Anat. u. z. allgem. Path., red. von Dr. Ziegler, Bd. 8, 1890. — 2. d'Amato Luigi, Dr., „Über experimentelle, vom Magendarmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane.“ Virch. Arch. Bd. 187, 1907. — 3. Anitschkow, N. u. Chalatow, S., „Über die experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse.“ Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 24, 1913. — 4. v. Baumgarten, „Über die durch Alkohol hervorgerufenen pathologisch-histologischen Veränderungen.“ Verh. d. D. Path. Ges. 1907. — 5. Berkley, „Studies on the lesions produced by the action of certain poisons on the cortical nerve cell. Alcohol poisoning.“ The John Hopkins Hospital Reports, 1895 u. vol. 6, 1897. Zit. nach Saltykow. — 6. Boix, „Le foie des dyspeptiques.“ Thèse de Paris 1894. — 7. Boix, „Referendum.“ Arch. gen. de méd. 1903. — 8. Budd, „Diseases of the liver“ p. 147, 1857. — 9. Burzio, F., „Contributo sperimentale allo studio delle alterazioni istologiche del fegato nelle intossicazioni.“ La Riforma medica 1897. Ref. Ztbl. f. allg. Path., Bd. 9, 1898. — 10. Chalatow, S. S., „Über das Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett.“ Virch. Arch. Bd. 207, 1912. — 11. Challand, Théodore, „Étude expérimentale et clinique sur l'absinthisme et l'alcoolisme.“ Thèse de Paris, 1871. — 12. Chauffard, „La semaine médicale Nr. 4, 5, 10, 11, 15, 18, 24, 45, 49. 1911. — 13. Dantschakoff-Grigorewski Wera, „Über experimentell erzeugte Leberzirrhose.“ Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat., S. 667, 1904. — 14. Duchek, „Alkohol im tierischen Organismus.“ Prager Vierteljahrschrift 1853. — 15. Dujardin-Beaumetz et Audigé, „Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools.“ Paris 1879. — 16. Dieselben, „Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique.“ Paris 1884. — 17. Fahr, „Zur Frage des chronischen Alkoholismus.“ Verh. d. D. Path. Ges., Bd. 13, 1909. — 18. Derselbe, „Diskussionsbemerkungen.“ Verh. d. D. Path. Ges., Bd. 14, 1910. — 19. Friedenswald, „Pathologische Effekte des Alkohols bei Kaninchen.“ Journ. of Amer. Assoc. Nr. II. Ref. D. Med. Wschr. Nr. 40, 1905. — 20. Frontkowsky, N. I., „Zur Frage der pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Eierstöcken von Tieren bei Vergiftung mit Äthylalkohol. Diss. St. Petersburg. 1908. — 21. Grandmaison, „Du rôle de la cellule hépatique dans la production des scléroses du foie.“ Thèse de Paris, 1892. — 22. Hanot et Boix, „D'une forme de cirrhose non alcoolique du foie par auto-intoxie. d'origine gastrointestin.“ Att. del XI. Congr. Med. intern. dei med. di Roma, Bd. 3, p. 386, 1894. — 23. v. Hanse mann, „Diskussionsbemerkungen.“ Verh. d. D. Path. Ges., VIII. Tagung, Breslau 1904. — 24. Herxheimer, G., „Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber.“ Verh. d. D. Path. Ges. 1907 u. Zieglers Beitr. 1908. — 25. Huss Magnus, „Alco-

holism. chron.“, übers. v. G. von dem Busch, Stockholm 1852. — 26. Ignatowsky, A. I., „Zur Frage des Einflusses von Fleischnahrung auf den Organismus der Kaninchen.“ Mitt. d. K. Milit.-Med. Akademie, Bd. 16, 1908. — 27. Derselbe, „Veränderungen in den parenchymatösen Organen sowie in der Aorta der Kaninchen durch Wirkung des tierischen Eiweißes.“ Mitteil. der Kais. Mil.-Med. Akademie, Bd. 17, 1908. — 28. Inghilleri, „Delle alterazioni del fegato nei processi di autointoss. speriment.“ Policlinico 1897. Ref. Ztbl. f. allg. Path., Bd. 9, 1898. — 29. Iovine, „Ricerche sperimentali sulla cirrosi alcoolica del fegato nella prima etc.“ La Pediatria anno X. 1902. Zit. nach d'Amato. — 30. Joannovicz, „Über Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit Karbaminsäuren und kohlen. Ammoniak.“ Arch. de Pharmacodynamie Bd. 12, 1903. — 31. Derselbe, „Über experimentelle Leberzirrhose.“ Wien. klin. Wschr. S. 757, 1904. — 32. Derselbe, „Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter und der Essigsäure.“ Arch. de Pharmacod. et de la ther. 1905. — 33. Joffroy et Servaux, „Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool.“ Arch. de Médec. expér. et d'anat.-pathol., vol. X. 1897. — 34. de Josselin de Jong, „Cirrhosis hepatis.“ I.-D. Leyden, 1894. Zit. nach v. Heukelom. — 35. v. Kahl den, C., Dr., „Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren.“ Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. v. Ziegler, Bd. 9, 1891. — 36. Kaufmann, E., Dr., „Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.“ Berlin 1911. — 37. Kirtschew, N. S., „Zur Frage der Wirkung von akuter und subakuter Vergiftung mit Äthylalkohol an den mit Ammoniakverbindungen behandelten und nicht behandelten Tieren.“ St. Petersb., Diss., 1899. — 38. Klopstock, F. Dr., „Alkoholismus und Leberzirrhose.“ Virch. Arch., Bd. 184, 1906. — 39. Derselbe, „Zur Lehre von der Leberzirrhose.“ Berl. klin. Wschr. Nr. 33 u. 34, 1910. — 40. Krawkow, „De la dégénérescence amyloïde et des alterations cirrhotiques provoquées expérimentalement chez les animaux.“ Arch. de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, t. 8, 1896. — 41. Kremiansky, J., Dr., „Über Pachymeningitis interna haemorrhagica bei Menschen und Hunden.“ Virch. Arch., Bd. 42, 1868. — 42. Kretz, R., Dr., „Über Leberzirrhose.“ Wien. klin. Wschr., Nr. 12, 1900. — 43. Derselbe, „Leberzirrhose.“ Verh. d. D. Path. Ges., VIII. Tagung, Breslau 1904. — 44. Kulbin, N. I., „Alkoholismus. Zur Frage der Wirkung chronischer Vergiftung mit Äthylalkohol und Fuselöl an Tieren.“ Diss. St. Petersb., 1895. — 45. Laffite, „L'intoxication alcool. expérimentale et la cirrhose de Laennec.“ Thèse de Paris, 1892. — 46. Magnan, „Alcoolisme aigu etc.“ Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, p. 825, 1869. — 47. Mair et Combemale, „Comptes-rend. de l'Académie des Sciences. Nr. 10, 11, 12. 1888. — 48. Mertens, „Lésions anat. du foie du lapin au cours de l'intoxiqué. par le chloroforme et par l'alcool.“ Arch. de pharmacodynamie et de la thérapie, vol. II, 1896. — 49. Naunyn, „Leberzirrhose.“ Verh. d. D. Path. Ges., VIII. Tagung, Breslau 1904. — 50. Petrov, N. W., Prof., „Alkoholismus. Die dabei zu konstatierenden Veränderungen in den Blutgefäßen.“ St. Petersb. 1902. — 51. Poggenpohl, „Zur Frage der Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhose.“ Virch. Arch., Bd. 196, 1909. — 52. Pohl, „Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper.“ Arch. f. expér. Path. u. Pharmacol., Bd. 31, S. 281, 1893. — 53. Pupier Zenon, „Demonstration expérimentale de l'action des boissons dites spiritueuses sur le foie.“ Comptes-rendus des séances de l'Académie des Sciences, p. 1415, 1872. — 54. de Rechter, Bullet. de l'Acad. Royale de Med. Belg. 1892. Zit. nach Saltykow. — 55. Ribbert, H., Prof., „Zur Regeneration der Leber und Niere.“ Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen, Bd. 18, 1904. — 56. Rosenfeld, „Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus.“ Bergmann. Wiesbaden 1901. — 57. Rössle, R., „Die Veränderungen der Blutkapillaren der Leber und ihre Bedeutung für die Histogenese der Leberzirrhose.“ Virch. Arch., Bd. 188, 1907. — 58. Ruge, P., „Wirkung des Alkohols auf den tierischen Organismus.“ Virch. Arch. Bd. 49, 1870. — 59. Sabourin, „La glande biliaire de l'homme“ 1888. — 60. Saltykow, S., „Beitrag zur Kenntnis der durch Alkohol hervorgerufenen Organveränderungen.“ Verh. d. D. Path. Ges., Bd. 14, 1910. — 61. Derselbe, „Experimentelle Forschung über die pathologische Anatomie des Alkoholismus chronicus.“ Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 22, Nr. 19, 1911. — 62. Scagliosi, G., „Die Rolle des Alkohols und der akuten Infektionskrankheiten in der Entstehung der interstitiellen Hepatitis.“ Virch. Arch., Bd. 145, 1896. — 63. Siegenbeek van Heukelom, „Die experimentelle Cirrhosis hepatis.“ Ziegl. Beitr. Bd. 20, 1896. — 64. Starokadomsky, L. M., „Zur Frage der experimentellen Arteriosklerose.“ Diss. St. Petersb., 1909. — 65. Strassmann, F., „Experimentelle Untersuchungen zur Lehre vom chronischen Alkoholismus.“ Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin, Bd. 49, 1888. — 66. Strauss et Blocq, „Étude expérimentale sur la cirrhose alcoolique de foie.“ Arch. de physiol. norm. et pathol., Paris 1887. — 67. Stuckey, N. W., „Über Veränderungen der Aorta bei Kaninchen unter dem Einflusse von übermäßigem Füttern mit Fleischnahrung.“ Diss. St. Petersb. 1910. — 68. Schmorl, G., Prof., „Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden.“ Leipzig 1909. — 69. Schumkowa-Trubina, K. G., „Zur Morphologie der Leber. Gitterfasern der Leber und deren Verhältnis zu Kapillargefäßen, perivaskulären lym-

phatischen Zwischenräumen und sternförmigen Zellen.“ Kasan, 1910. — 70. T o b a l d o, „Ricerche sperim. ed istolog. sulla cirrosi del fegato.“ Arch. per le scienze med., vol. VII, 1900. Zit. nach d' A m a t o. — 71. U t e w s k y, G. L., „Zur Pathologie der Leber und Nieren bei Krankheiten des Magendarmkanals.“ (Pathol.-anatom. Veränd. der Leber und Nieren bei dauerndem Einführen in den Magen, mit Nahrung zusammen, von Öl- und Essigsäuren.) Diss. St. Petersburg, 1907. — 72. W e s s e l k i n, N., „Zur Frage der Ablagerung im Organismus von fettartigen Substanzen.“ Russ. Arzt, 1912, Nr. 39, S. 1651.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 1. Präparat der Leber des Kaninchens Nr. 23, dem Schnaps in den Magen eingeführt wurde. Gefärbt nach G i e m s a's Methode. Auf dem Präparate sind große, rosig gefärbte, nekrotische Herde zu sehen. Vergrößerung 58.
- Fig. 2. Präparat der Leber des Kaninchens Nr. 18, dem Alkohol intravenös eingeführt wurde. Gefärbt nach v a n G i e s o n s Methode. Auf dem Präparate sieht man das Proliferieren des Bindegewebs rings um die Gallengänge. Vergrößerung 60.
- Fig. 3. Präparat der Leber des Kaninchens Nr. 6, dem Schnaps in den Magen eingeführt wurde. Gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin. Auf dem Präparate sieht man das Proliferieren des an Zellen mit verschieden geformten Kernen reichen Bindegewebes. Vergrößerung 205.

VI.

Metastasierendes Prostatakarzinom, Lymphomatosis simulierend.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der Universität Kopenhagen und der Abteilung C. des Rigshospitals.)

Von

Christen Lundsgaard.

1. Assistenten am Pathologisch-anatomischen Institute der Universität Kopenhagen.

(Mit 3 Textfiguren.)

Die außerordentlich reiche Kasuistik, die über die Klinik und die pathologische Anatomie des Prostatakarzinoms vorliegt, zeugt ganz deutlich von dem — hinsichtlich der Diagnose dieser Erkrankung — herrschenden Mangel an festen Gesichtspunkten. Die chamäleonartig wechselnde Symptomatologie derselben bereitet manchmal dem Kliniker unüberwindliche diagnostische Schwierigkeiten. Allein dies genügt nicht. Selbst der pathologische Anatom, muß bisweilen darauf verzichten, eine präzise Diagnose zu stellen, wenn ihm beim Sektionstisch eine Antwort abgefordert wird.

Folgender Fall illustriert sehr gut dieses Verhältnis und beansprucht deshalb nicht wenig Interesse:

