

Diese Untersuchungen führe ich seit Januar 1913. Im April und im Juni habe ich je ein Kaninchen von jeder Gruppe getötet, irgendwelche Veränderungen in den Arterien konnte ich jedoch bisher nicht nachweisen; von den Ergebnissen dieser Experimente werde ich somit wohl erst nach Verlauf von längerer Zeit berichten können.<sup>1)</sup>

## XVII.

### Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf Leber und Hoden des Kaninchens.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Universitätsinstitute in Wien.)

Von

Dr. J. Kyrle und Dr. K. J. Schopper<sup>2)</sup>.

(Hierzu 10 Textfiguren und 1 Tabelle.)

Wenn wir hier trotz der zahlreichen experimentellen Arbeiten über den Einfluß des Alkohols auf den Organismus über Versuche berichten, die zum Zwecke des Nachweises einer schädigenden Wirkung desselben auf Leber und Hoden des Kaninchens unternommen wurden, so geschieht dies aus dem Grunde, weil in den genannten Organen Veränderungen erzielt werden konnten, die uns einerseits zufolge ihrer Eigenart sehr bemerkenswert erscheinen, anderseits auf Grund der Tatsache des fast gesetzmäßigen Auftretens zweifellos der Wirkung des Alkohols zuzuschreiben sind. Überdies liegen speziell hinsichtlich der Hodenveränderungen noch wenige experimentelle Untersuchungen vor.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, daß zum Teil jugendlichen, noch unentwickelten, zum Teil erwachsenen Kaninchen ein auf 50% Alkoholgehalt mit Wasser bzw. mit physiol. Kochsalzlösung verdünnter absoluter Äthylalkohol einverleibt wurde. Insgesamt wurden, abgesehen von einigen Kaninchen, die bereits nach den ersten Alkoholdosen akut eingegangen oder aber tot und bereits erkaltet vorgefunden worden waren, 31 Tiere in Verwendung genommen, die im Zeitraume von einer Stunde bis zu 13 Wochen unter dem Einflusse des Alkohols gestanden hatten.

Die Applikationsart des 50 proz. Alkohols war eine verschiedenartige, indem 17 Kaninchen den Alkohol mittels weichen, in den Magen eingeführten Katheters erhielten, 3 Tiere intravenös, 4 subkutan und endlich 7 Tiere nach 2 oder allen 3 Einverleibungsarten behandelt wurden, und zwar derart, daß bei Fütterungen durchschnittlich jeden 2. bis 3. Tag zumeist 20 bis 25, bei kräftigeren Tieren selten bis zu 40 ccm, bei intravenöser Injektion in denselben Zwischenpausen 5 bis 10, bei subkutaner Injektion jeden 3. bis 5. Tag 10 bis 12 ccm des 50 proz. Alkohols, bei den letzteren Methoden unter strengster Asepsis und Verwendung von steriler physiologischer Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel verabreicht wurden.

Das größte, einem Tiere innerhalb 13 Wochen einverlebte Quantum betrug 870 ccm 50 proc. Alkohols. Bei Berechnung der Werte an absolutem Alkohol pro Tag der Versuchsdauer und

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Belegpräparate sind der Mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

<sup>2)</sup> Auszugsweise vorgetragen in der Sektion für pathologische Anatomie u. allg. Pathologie der 85. Vers. d. Naturf. u. Ärzte. 1913. Wien.

Kilogramm des Kaninchens ergaben sich als mindeste Zahl der täglichen Zufuhr 0,24 ccm, als höchste Zahl 5,09 ccm, als Durchschnittszahl für die durch längere Zeit im Versuche stehenden Tiere können 1,80 ccm absoluten Alkohols berechnet werden, die in 50 proz. Alkohol verabreicht, bei einem Menschen von 80 kg Körpergewicht dem täglichen Genuß  $\frac{1}{4}$  l 50 proz. Schnapses entsprechen.

In der folgenden tabellarischen Zusammenstellung soll eine kurze Übersicht über die Art und Dosierung der Alkoholdarreichung, über das Verhalten der Körpergewichte, die Todesursache sowie über die wichtigsten an Leber und Hoden der Versuchstiere erhobenen Befunde gegeben werden; von einer ausführlichen Wiedergabe sämtlicher Versuchsprotokolle glauben wir Abstand nehmen zu müssen; wir haben auszugsweise die Daten und Befunde nur jener Kaninchen angeführt, deren Organveränderungen uns so charakteristisch schienen, daß wir sie als Paradigma für unsere Abbildungen benutzt haben.

**Kaninchen 88.** Erwachsenes ♂, vom 17. bis 26. Oktober 5 mal je 40 ccm 50 proz. Alkohols mit der Schlundsonde verfüttert, 27. Oktober an Aspirationspneumonie eingegangen; umschriebene Nekrose in der Magenschleimhaut. Versuchsdauer 10 Tage. Gewicht 17. Oktober 3800 g, 24. Oktober 3700 g. Summe in absolutem Alkohol 100 ccm entsprechend 2,67 ccm pro Tag und Kilogramm des Kaninchens.

**Leberbefund:** Das Organ zeigt sehr auffallende, schwere Veränderungen: während einzelne Abschnitte der Leber, abgesehen von geringer Hyperämie und zentraler Verfettung, normale Läppchenstruktur und reguläre Anordnung der Leberzellenbalken erkennen lassen, findet sich in andern, und zwar nicht sehr wenigen Abschnitten der Leber eine Veränderung, welche vor allem das Azinuszentrum betrifft, manches Mal eben nur die um die Zentralvene gelegenen Partien einbezieht, häufig aber bis fast an die Azinusperipherie, mithin an das interlobuläre Gewebe heranreicht und nur einzelne peripherische Leberzellenbalken verschont. In solchen kleineren, nur auf die nächste Umgebung der Zentralvene beschränkten Herden finden sich einzelne Leberzellen, deren heller Kern noch deutlich färbbar ist, runde Form zeigt und Kernkörperchen sowie feinkörnige Chromatinsubstanz erkennen läßt; das Zellprotoplasma erscheint allerdings auch hier vielfach flockig verändert, bezw. von einzelnen größeren und kleineren Fettvakuolen durchsetzt. Unmittelbar anschließend, vereinzelt auch zwischen noch gut erhaltenen Leberzellen liegen nun Zellen, deren Kerne nicht mehr das normale Verhalten zeigen, sondern entweder deformiert (pyknotisch) und intensiv dunkel gefärbt oder aber kaum gefärbt erscheinen, bezw. in einzelne intensiv gefärbte, zusammenhanglose Körnchen zerfallen sind; in der Mehrzahl dieser Zellen läßt sich von dem Kern überhaupt nichts mehr nachweisen. Das Protoplasma dieser geschädigten Zellen ist durchweg viel heller gefärbt als jenes der erhaltenen Leberzellen und wird durchsetzt von zahlreichen, verschieden großen Fettvakuolen, welche letztere sich in den kernhaltigen Leberzellen nirgends in so reichem Maße finden. Dasselbe Verhalten findet sich auch in den größeren, bis an die Läppchenperipherie reichenden Herden mit dem Unterschiede, daß Leberzellen mit gut erhaltenen Kernen sich überhaupt nicht mehr nachweisen lassen. In den Blutkapillaren finden sich in geringer Zahl uni- und multinukleäre Rundzellen (Textfig. 1).

Zweifellos handelt es sich in diesen Herden um eine hochgradige Verfettung und Nekrose der Leberzellen. Solche herdförmigen Nekrosen sind in den untersuchten Abschnitten sehr reichlich zu finden und nehmen fast jedes zweite Leberläppchen ein.

Das interlobuläre Gewebe zeigt keine auffallenden Veränderungen.

**Hodenbefund.** Die Hoden sind von annähernd normaler Größe, jedoch vermehrter Konsistenz. Histologisch findet sich an zahlreichen Samenkanälchen noch vielschichtiges Epithel von regulärer Anordnung mit reichlich vorhandenen Spermien, jedoch sind die Spermatogonien

fast durchweg verändert, indem ihr Protoplasma geschwunden erscheint und durch Vakuolen, an deren Rand der pyknotische Kern liegt, ersetzt werden. In andern Kanälchen ist es aber bereits zu einer Verschmälerung des Lumens mit Fältelung der Wand infolge Reduktion des Epi-

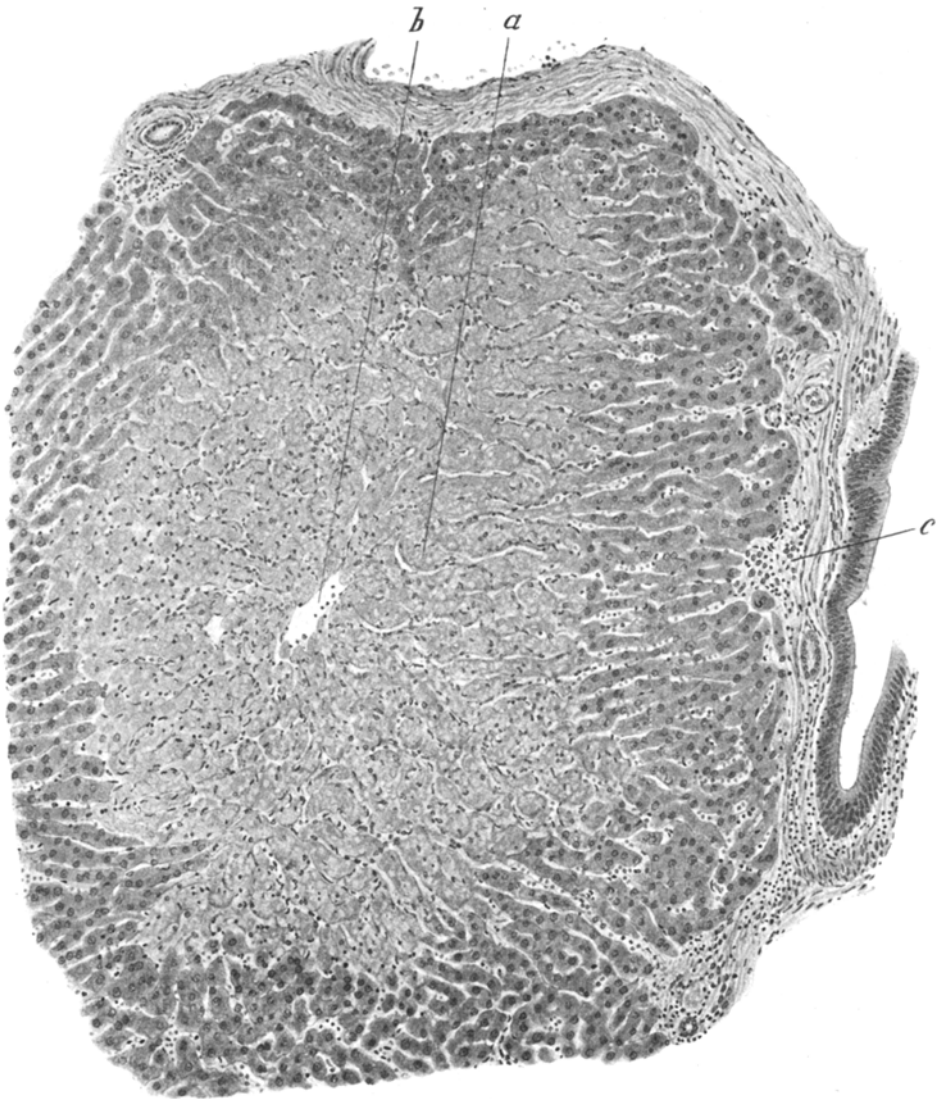


Fig. 1. Leber von Kan. Nr. 88. Versuchsdauer 10 Tage. Stomachal insgesamt 200 ccm 50 proz. Alkohols. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. Frische Parenchymnekrosen.  
a: verfettete und kernlose Leberzellen. b: Zentralvene. c: Glisson'sches Gewebe.

thels gekommen; hier finden sich bloß 1 bis 2 Reihen desselben noch erhalten, während die Desquamation eine beträchtlich vermehrte ist, so daß vereinzelt nur mehr Sertolische Zellen die Wand der Kanälchen auskleiden; entsprechend diesem Verhalten ist also in dem Hoden an vielen Stellen die Spermato- und Spermiogenese erhalten, abschnittsweise jedoch vermindert bis zum vollständigen Fehlen von Spermien.

Das Zwischengewebe ist ebenso wie die Zwischenzellen bloß an jenen Stellen, wo sich die stärkere Schädigung manifestiert, vermehrt.

Das Rete testis wird von niedrigem Epithel ausgekleidet und zeigt beim Übergang in den Nebenhoden vereinzelt papilläre Exkreszenzen.

In den Nebenhodenkanälchen liegen verhältnismäßig wenige Spermien und desquamierte Epithelien der Samenkanälchen.

Die im Hoden gefundenen Veränderungen charakterisieren sich als ungleichmäßige Atrophie geringen und mittleren Grades mit geringer lokaler Zwischengewebsvermehrung (Textfig. 6).

Lungen: Reichlich frische, bronchopneumonische Herde.

Die Milz sinus fast nur mit Serum und mit kernlosen, vorwiegend aus Blutpigment bestehenden losen Schollen erfüllt.

Im Magen finden sich vereinzelt Ulzera sowie Regenerationserscheinungen an der Schleimhaut.

Darm ohne Befund.

Niere: Parenchymatöse Degeneration, geringe Transsudation in den Bowman'schen Raum.

Kaninchen 59. Erwachsenes ♂, erhielt am 28. Mai, 1., 6. und 8. Juni je 20 ccm 50 proz. Alkohols subkutan injiziert und geht am 11. Juni an Panophthalmitis ein. Die Obduktion ergab, daß das linke Auge durch Eiterung, die anscheinend von einer Verletzung der Cornea ihren Ausgangspunkt genommen hatte, vollkommen zerstört ist. In den übrigen Organen kein Anhaltspunkt für das Bestehen einer Pyämie. Versuchsdauer 14 Tage; Gewicht 28. Mai 2300 g, 6. Juni 2250 g, 11. Juni 2200 g. Summe in absolutem Alkohol 40 ccm entsprechend 1,26 ccm pro Tag und Kilogramm des Kaninchens.

Leberbefund: Mäßige Hyperämie im gesamten Bereiche der Läppchen und hochgradige, exquisit zentrale Verfettung mit zahlreichen kleinsten und größeren Fettröpfchen im Zellprotoplasma sowie Randstellung des häufig intensiv dunkel gefärbten pyknotischen Kernes.

An einzelnen Läppchen läßt sich eine herdweise Zerstörung der Leberzellen konstatieren; der Mittelpunkt dieser nekrotischen Bezirke wird mehr oder weniger von der Zentralvene gebildet, die äußere Begrenzung erfolgt in den ausgedehnten Herden nur durch einige wenige, der Läppchenperipherie angehörende Leberzellen. Entsprechend dem zentralen Bezirk, sind die vollkommen kernlosen und heller gefärbten Leberzellen von zahlreichen kleineren und größeren Fettvakuolen besetzt; daran schließt sich nach außen hin, gleichsam in Ringform, ein an die Azinusperipherie angrenzender Saum ebenfalls geschädigter Leberzellen an, deren Kerne teilweise sehr blaß gefärbt, teilweise in Zerfall begriffen sind, deren Protoplasma jedoch keine derartige hochgradige Verfettung erkennen läßt wie die zentralen Anteile. Die zwischen den nekrotischen Zellen ziehenden Blutkapillaren sind in beiden Abschnitten von Leukozyten und feinkörnigem, intensiv blauschwarz gefärbtem Zelldetritus erfüllt (Textfig. 2).

Anstoßend an das interlobuläre Gewebe zeigen die Leberzellen annähernd normale Konfiguration.

Mithin finden sich auch in diesem Falle analoge herdförmige Nekrosen im Leberparenchym wie bei Kaninchen 88, jedoch scheinen dieselben, wie aus dem lokalen Vorhandensein entzündlich reaktiver Elemente im Blut und dem Abtransporte von Zellmaterial geschlossen werden darf, nicht erst vor kurzem entstanden zu sein, sondern bereits ein etwas älteres Stadium darzustellen.

Die Hoden sind deutlich verkleinert; histologisch zeigen sich die Kanälchen durchweg in ihrem Querschnitte verschmälert, die Kanälchenwand nach innen zu homogen verbreitert. Das Kanälchenepithel ist häufig stark reduziert, gelegentlich nur aus einer Reihe Sertolischer Zellen bestehend, das Protoplasma der noch vorhandenen Spermatogonien vakuolisiert, die Kerne pyknotisch, Spermatozyten lassen sich nur vereinzelt nachweisen, Spermatoiden und Spermien

fehlen. Im Kanälchenlumen liegen Kerntrümmer und mehrkernige Zellen; das Zwischengewebe erscheint etwas, die Zwischenzellen deutlich vermehrt, das Rete testis zeigt kubisches Epithel, läßt keine groben Veränderungen erkennen und enthält gegen den Nebenhoden zu desquamierte Epithelien der Samenkanälchen. Der Nebenhodenschwanz enthält Spermien.

Es besteht somit in beiden Hoden (Textfig. 7) eine gleichmäßige Atrophie mittleren Grades mit Reduktion der Spermiozytogenese und völligem Sistieren der Spermiohistogenese, mit Kanälchenverschmälerung und hyaliner Verdickung der

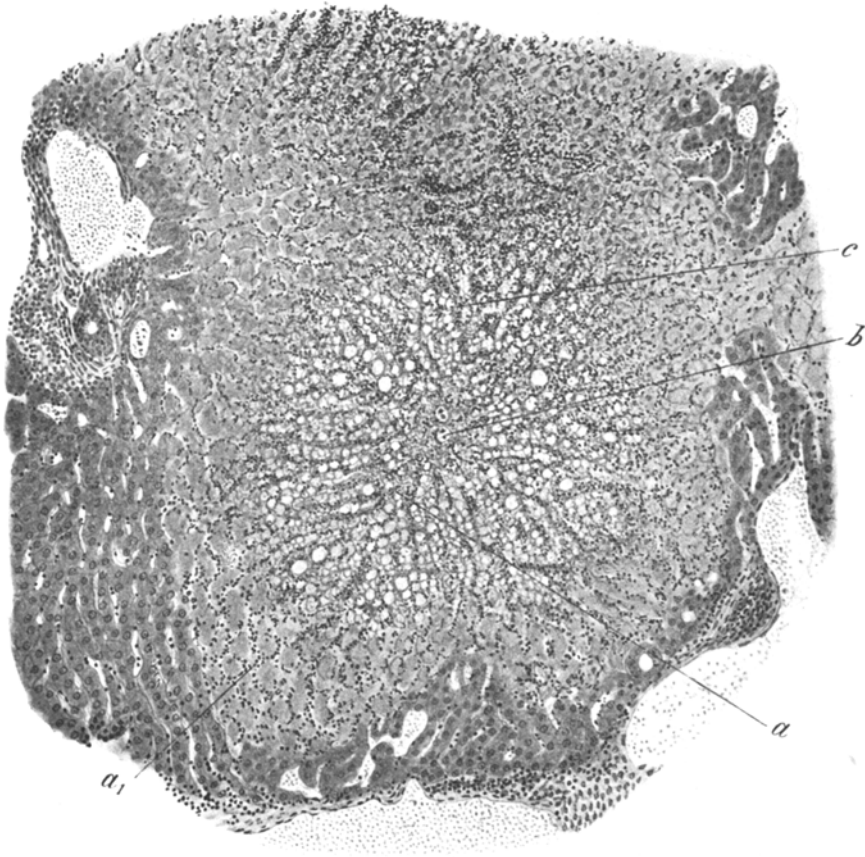


Fig. 2. Leber von Kan. Nr. 59. Versuchsdauer 2 Wochen. Subkutan insgesamt 80 cem 50 proz. Alkohols. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. Etwas ältere Parenchymnekrose. *a*: verfettete und kernlose Leberzellen; *a*<sub>1</sub>: nicht verfettete und kernlose Leberzellen; *b*: Läppchenzentrum; *c*: reichlich Rundzellen und Zelldetritus innerhalb der Kapillargefäße.

Lamina interna ihrer Wand sowie Zwischenzellenvermehrung. Daß hier vor kurzem noch Spermio-genese bestanden hat, geht aus dem Befunde von Spermien im Nebenhoden hervor.

Lungen: Ohne pathologischen Befund.

Herz: Parenchymatöse und fettige Degeneration des Myokards.

Magendarmtrakt ebenso wie die Niere ohne krankhafte Veränderung. Die Nebennieren sind auffallend chromatinreich.

Kaninchen 75. Erwachsener ♂, erhielt mittels Magenschlauches vom 23. Juli bis 11.

August 7 mal je 20 ccm 50 proz. Alkohol verfüttert und geht am 12. August an Aspirationspneumonie ein; die Obduktion ergibt zahlreiche kleinste, bronchopneumonische Herde in beiden Lungen, Schwellung der Magenschleimhaut, Hyperämie der Leber, Atrophie der Hoden. Versuchsdauer 20 Tage; Summe in absolutem Alkohol 70 ccm entsprechend 1,05 ccm pro Tag und Kilogramm des Kaninchens; Gewicht 23. Juli 3250 g, 28. Juli 3200 g, 8. August 3100 g.

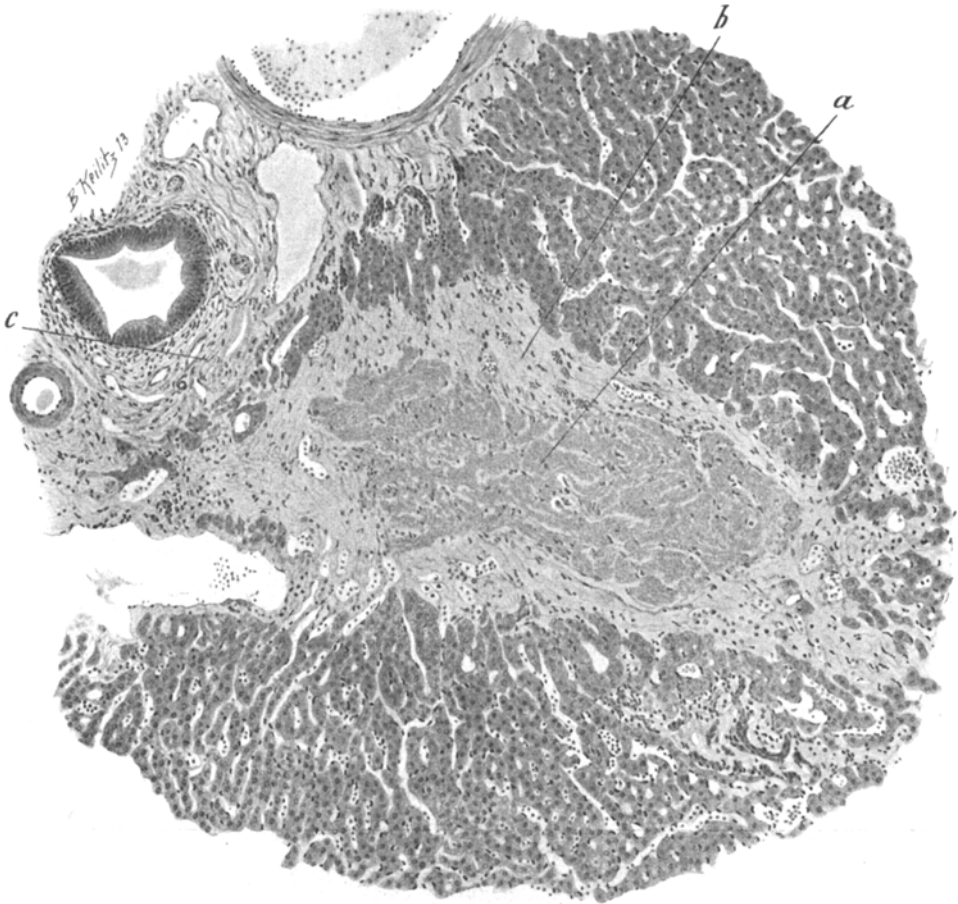


Fig. 3. Leber von Kan. Nr. 58. Versuchsdauer 7 Wochen. Subkutan insgesamt 106 ccm 50 proz. Alkohols. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. Ältere Parenchymnekrosen mit partiellem Bindegewebsersatz. *a*: Reste nekrotischer Leberzellen; *b*: neugebildetes Bindegewebe; *c*: Glisson'sches Gewebe.

**Leber:** Zentrale Stauungshyperämie mit geringer Druckatrophie der Leberzellen. Zentrale Verfettung der Leberzellen mäßigen Grades.

In einzelnen Läppchen erscheinen die zuinnerst gelegenen Leberzellen in kleinsten Herden geschädigt, und zwar liegen diese kleinen Komplexe geschädigter Zellen zumeist in unmittelbarer Nähe der Zentralvene; die Form der Leberzelle ist gelegentlich noch gewahrt, der Kern jedoch durchweg schon in 2 bis 5 Trümmer zerfallen. Das Protoplasma hat eine vollkommen homogene Beschaffenheit angenommen und ist mit Eosin heller gefärbt als gewöhnlich. Daneben finden sich noch Stellen, in denen nur mehr Schollen auf den stattgehabten Untergang von Leberzellen hin-

weisen. Rundzellen bzw. Leukozyten sind hier nirgends wahrzunehmen, ebenso fehlen dieselben im Glissonschen Gewebe.

Die beschriebenen Herde stellen kleinste Nekrosen der Leberzellen dar, die allem Anscheine nach jüngsten Datums sind.

Die Hoden sind stark verkleinert, die Samenkanälchen im Querschnitt bedeutend ver-

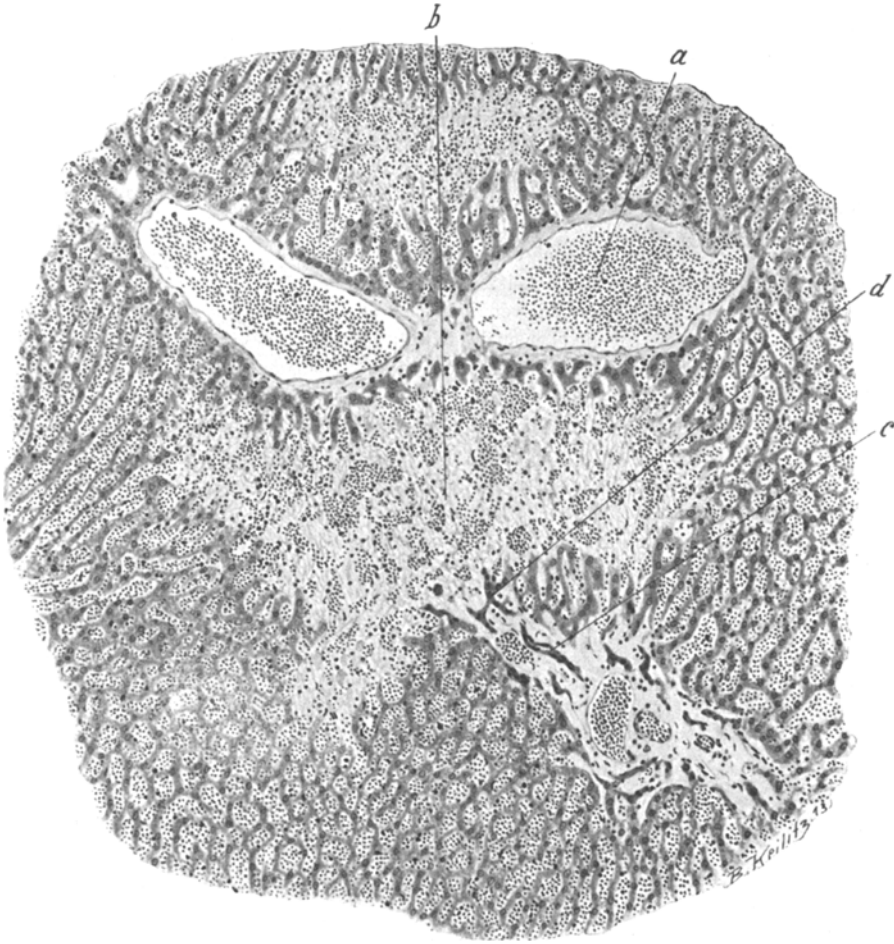


Fig. 4. Leber von Kan. Nr. 85. Versuchsdauer  $11\frac{1}{2}$  Wochen. Stomachal insgesamt 520 ccm 50proz. Alkohol. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. Durch Bindegewebe ersetzte Parenchymnekrosen. a: erweiterte Zentralvene; b: gefäßreiches Granulationsgewebe; c: Gallengang mit Lumen im Glissonschen Gewebe; d: aus Gallengangssprossen hervorgehende Leberzellen.

schmälert, ihre Wandung verdickt und gefaltet, ihr Epithelbelag allenthalben nur ein- bis zweireihig, aus Sertolischen Zellen und degenerierten Spermatogonien bestehend. Das Zwischen- gewebe ist ebenso wie die Zwischenzellen ungleichmäßig vermehrt. Die Blutgefäße des Hodens zeigen Wandverdickung ohne nachweisbare Degeneration derselben. Das Rete testis läßt Bindegewebs- und Epithelproliferation erkennen.

Im Epithel des ganzen Nebenhodens reichliche Produktion eines braun gefärbten Sekretes.

Spermien sind in den Nebenhodenkanälchen nicht nachweisbar, finden sich hingegen in der Samenblase.

Es besteht in den Hoden eine gleichmäßige Atrophie mäßigen Grades mit vollkommen fehlender Spermiogenese, Kanälchenverschmälung und dadurch bedingter Wandverdickung sowie Zwischengewebsvermehrung (Textfig. 8).

In der Lunge finden sich frische bronchopneumonische Herde, im Magen geringe Desquamation der Schleimhaut, keine Ulzerationen, in der Niere parenchymatöse Degeneration.

Kaninchen 58. Jungdliches ♂, erhält subkutan am 19. April 6 ccm, am 23. April 10, am 30. April und 6. Mai je 15, am 10., 15. und 21. Mai je 20 ccm 50 proz. Alkohols und wird nach 16 tägiger Pause in abgemagertem Zustande getötet. Die Obduktion ergibt außer einer geringen Organatrophie keine Besonderheiten. Versuchsdauer 7 Wochen. Summe in abs. Alkohol 53 ccm entsprechend 0,25 ccm pro Tag und Kilogramm des Kaninchens. Gewicht: 19. April 1600 g, 21. Mai 1500 g, 28. Mai 1300 g, 7. Juni 1050 g. Leber: Allgemeine Stauungshyperämie mit leichter Druckatrophie der Leberzellen sowie Verfettung mäßigen Grades im Gesamtbereiche der Läppchen. Daneben finden sich an mehreren Stellen des Schnittes innerhalb der Läppchen Veränderungen von besonderer Beschaffenheit: man sieht nämlich nahe dem Läppchenzentrum bzw. zwischen diesem und der Peripherie verschiedene große Herde, in denen von normalen Leberzellen nichts mehr zu finden ist, die aber auch nicht durchweg aus nekrotischen Leberzellen aufgebaut werden; die Form der Zellen, die braunen, körnigen Massen, welche sie enthalten, läßt für viele derselben ihre Abstammung vom Leberparenchym vermuten, allein neben diesen Elementen sehen wir als Bausteine der in Rede stehenden Herde ein lockeres, von zahlreichen, zartwandigen Blutgefäßen durchzogenes junges Gewebe, das aus vereinzelt Lymphozyten, epitheloiden Zellen und Fibroblasten sowie aus fibrillärer Zwischensubstanz besteht. In diesem Gewebe, das natürlich nur als Granulationsgewebe aufzufassen ist, liegen nun außerdem noch Elemente eingestreut, und zwar von der Zone der nekrotischen Leberzellen bis an die Peripherie des Herdes hin, deren hellgefärbter breiter Protoplasmasaum von zahlreichen braunen Körnchen erfüllt ist, und deren Kerne die Größe der Leukozytenkerne erreichen. Anscheinend handelt es sich in diesen Zellen um Phagozyten, die mit abgebautem Leberzellenmaterial erfüllt sind (Textfig. 3).

Diese Bindegewebsherde nehmen nun verschieden große Bezirke der Leberläppchen ein und grenzen mehr oder weniger nahe an das interlobuläre Gewebe an, sind aber von diesem durchweg, wenn auch nur durch eine einzige Reihe von Leberzellen getrennt. Von diesen begrenzenden Parenchymresten senken sich einzelne, zumeist zweikernige Leberzellen in allerdings nur geringer Zahl in das Bindegewebe ein, wobei sie gelegentlich auch aus dem Zusammenhange mit den übrigen Zellen gelöst erscheinen. Das benachbarte interlobuläre Gewebe zeigt reichlich kleinzellige Infiltration und sendet hie und da feine Bindegewebszüge zwischen die trennenden Leberzellenreihen hindurch zu den im Läppcheninneren gelegenen Herden. An einigen Punkten des periportal Gewebes besteht außerdem noch eine deutliche Vermehrung des Bindegewebes neben Sprössung von Gallengängen.

In dem beschriebenen Falle liegen neben geringgradiger Stauung und Verfettung der Leber herdförmige Defekte des Parenchyms vor, die zweifellos auf ursprüngliche Nekrose der Leberzellen zurückzuführen sind, in denen es jedoch zu einem bindegewebigen Ersatz des zugrunde gegangenen Parenchyms gekommen ist. Andererseits macht sich im Glissonschen Gewebe deutliche entzündliche Reaktion mit kleinzelliger Infiltration, Gallengangswucherung und Bindegewebsvermehrung geltend, welche letztere ganz vereinzelt feinste Züge auch in die interlobulären Herde einsendet.

Die Hoden sind klein, schlaff und zeigen mikroskopisch die Charaktere eines noch nicht entwickelten Organes mit lappigem Bau, mangelhafter Differenzierung der Epithelien und reich-



lichem Zwischengewebe. Nur in einigen Kanälchen lassen sich Spermatogonien und Spermatozyten unterscheiden, jedoch sind dieselben häufig in dem Sinne verändert, als ihr Protoplasma von einzelnen Vakuolen durchsetzt erscheint, die Kerne vielfach unregelmäßige Form zeigen; auch sind einzelne Epithelien aus dem Zusammenhange gelöst, desquamiert, die zahlreichen Blutgefäße stark erweitert, mit Blut erfüllt; im Nebenhoden fällt die mangelnde Entfaltung der Kanälchen auf.

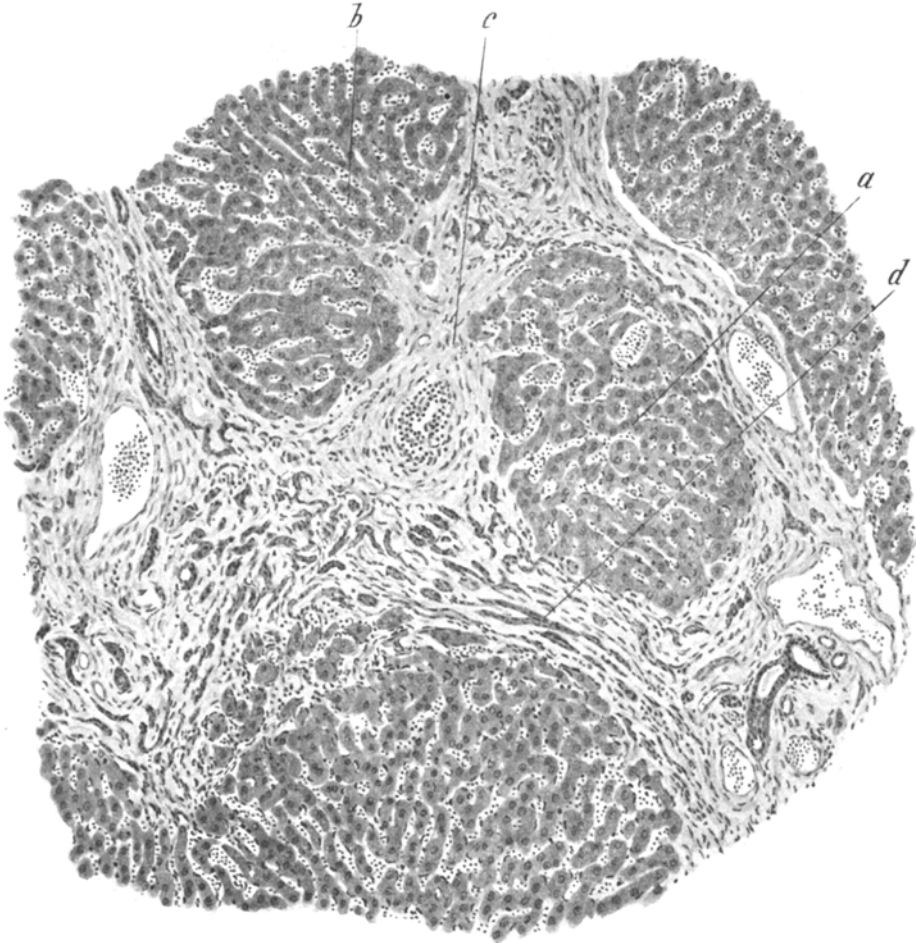


Fig. 5. Leber von Kan. Nr. 70. Versuchsdauer 8 Wochen. Subkutan 245 ccm und stomachal 50 ccm 50 proz. Alkohols. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Laennec'sche Zirrhose der Leber. *a*: abgeschnürte Leberzelleninsel; *b*: stark erweiterte Blutkapillaren; *c*: verbreitertes Glissonsches Gewebe; *d*: Gallengangsproliferation.

Es besteht mithin in dem noch unentwickelten und auf Grund der Zwischenzellenvermehrung auch als unterentwickelt anzusprechenden Hoden eine wenn auch nicht sehr hochgradige Degeneration des Epithels (Textfig. 9).

Das dem gleichen Wurf entstammende Kontrolltier, welches ohne Alkoholdarreichung belassen wurde, zeigt in seinen Hoden zur selben Zeit bereits reichliche Spermio-genese.

Kaninchen 70. Erwachsener ♂, erhält vom 11. Juni bis 24. Juli einmal 10, 8 mal 20, 3 mal 25 ccm 50 proz. Alkohols subkutan injiziert, am 27. und 30. Juli je 25 ccm stomachal eingegeben und geht am 1. August an Aspirationspneumonie ein.

Bei der Obduktion fanden sich neben den bronchopneumonischen Herden in beiden Lungen einzelne Nekrosen der Magenschleimhaut. Versuchsdauer 8 Wochen. Summe in abs. Alkohol 147,5 ccm entsprechend 1,23 ccm pro Tag und Kilogramm Gewicht: 11. Juni 2100 g, 25. Juni 2000 g, 8. Juli 2200 g. Leber: Kleinzellige Infiltration sowie sehr beträchtliche Bindegewebs-

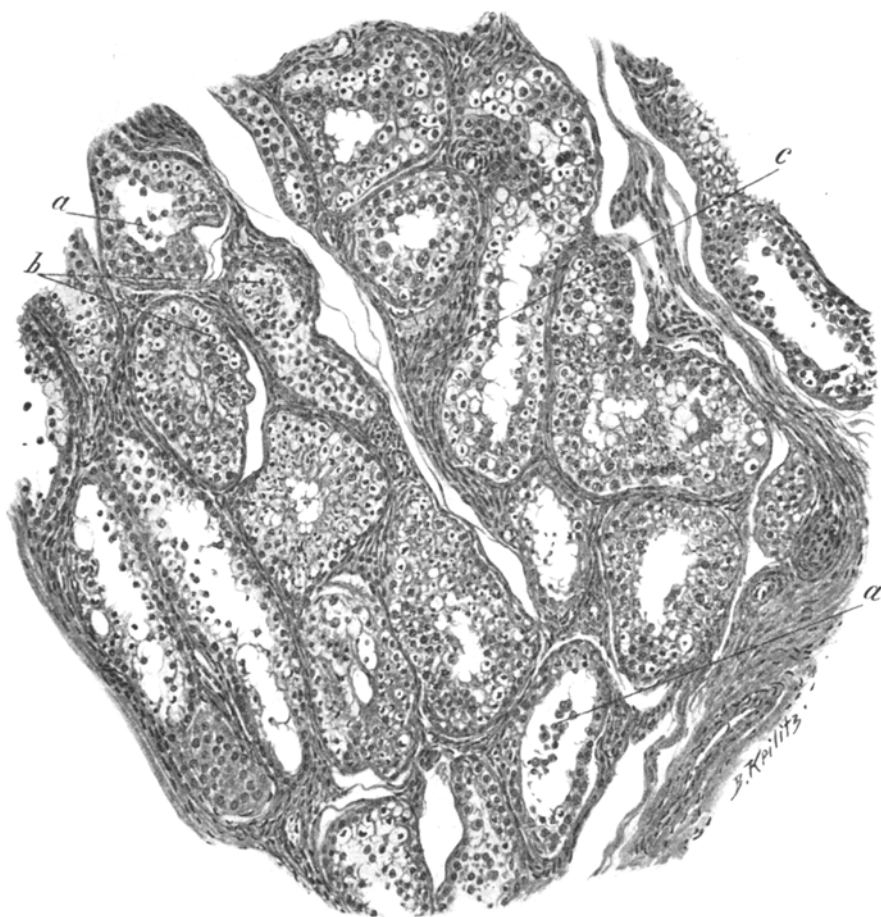


Fig. 6. Hoden von Kan. Nr. 88, s. Erklärung Fig. 1. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. *a*: desquamierte Hodenepithelien; *b*: vakuolisierte und pyknotische Spermatogonien; *c*: vermehrte Zwischenzellen.

vermehrung und Gallengangswucherung im interlobulären Gewebe mit Abschnürung von Leberzelleninseln und Parenchymregeneration.

Es besteht in dieser Leber das vollkommen entwickelte Bild der Laennecschen Zirrhose (Textfig. 5).

Die Hoden sind stark verkleinert, die Kanälchen verschmälert, ihre Wand hyalin verdickt, das Epithel auf ein bis drei Reihen reduziert mit Degeneration der Spermatogonien, Sper-

matozyten sind nur ganz vereinzelt, Spermatoiden und Spermien nirgends nachzuweisen. Außerdem besteht Desquamation des Epithels, geringe Zwischengewebs- und Zwischenzellenvermehrung. Das Rete testis zeigt vielfach Ausbuchtungen sowie ein Vordringen einzelner Kanälchen in das Hodenparenchym. Im Epithel der Nebenhodenkanälchen besteht reichliche Sekretbildung. Im Ductus deferens finden sich einzelne, in der Samenblase reichliche Spermien.

Die Hoden zeigen mithin eine gleichmäßige Atrophie höheren Grades mit Reduktion der Spermiozytogenese und Sistierung der Spermiohistogenese.

Kaninchen 85. Erwachsendes ♂, erhält vom 25. Juli bis 14. Oktober 12 mal je 20 ccm, 10 mal je 25 ccm und einmal 30 ccm 50 proz. Alkohols stomachal einverleibt und geht am 14. Oktober an Aspirationspneumonie ein. Im Magen fanden sich keine Ulzerationen. Versuchsdauer 11½ Wochen. Summe in abs. Alkohol 200 ccm entsprechend 1,51 ccm pro Tag und Kilogramm des Kaninchens. Gewicht: 25. Juli 2560 g, 5. August 1800 g, 7. September 1900 g, 11. September 2000 g, 16. September 1970 g, 20. September 2000 g, usw.

**Leber:** In dem Organe ist es zu den mannigfachsten Veränderungen gekommen, sowohl von seiten des Parenchyms als auch des periportalen Gewebes.

Was erstere betrifft, so finden sich einmal herdförmige Schädigungen der Leberläppchen, die in verschiedener Ausdehnung die inneren Anteile derselben einnehmen, bis gegen die Peripherie heranreichen, und in denen es zum Zerfall bzw. zum Schwunde der Leberzellkerne gekommen ist, während das Protoplasma in den zentralen Partien Verfettung, in den peripherischen Abschnitten des Herdes Körnelung oder eine feinwabige Beschaffenheit zeigt. Zugleich besteht hier deutliche Vermehrung der Leukozyten in den Blutkapillaren. Neben diesen anscheinend frischen Nekrosen lassen sich

in andern Herden in deren inneren Anteilen fast keine Leberzellreste mehr vorfinden, vielmehr ist an ihre Stelle ein reich vaskularisiertes junges Bindegewebe getreten, in dessen peripherische Zone sich von dem erhaltenen Parenchym des Läppchenrandes einzelne neugebildete Leberzellen und Leberzellenbälkchen vorschieben, so daß in manchen derartigen Herden bereits größere kernhaltige Leberzellenkomplexe wahrgenommen werden können. Endlich sind wiederum andere intralobuläre, nur mehr aus Bindegewebe bestehende Partien durch Pro-

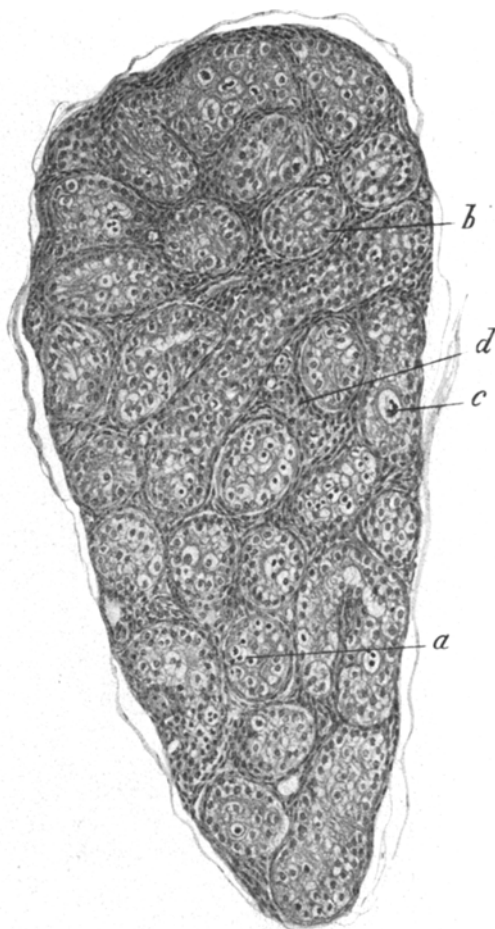


Fig. 7. Hode von Kan. Nr. 59. S. Erklärung zu Fig. 2. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. a: vakuolisierte Spermatogonien; b: Sertolische Zellen; c: mehrkernige desquamierte Zelle; d: vermehrte Zwischenzellen.

liferation des Glisson'schen Gewebes mit diesem in Berührung getreten, wobei auch einzelne Gallengangssprossen teils als solche, teils unter Bildung von Leberzellen in den ursprünglich in jedem Falle der Gallengänge völlig ermangelnden zentralen Herd vordringen (Textfig. 4).

Im interlobulären Gewebe besteht allenthalben kleinzellige Infiltration, Bindegewebsverbreiterung und Gallengangsproliferation, mit Umbau der Läppchenstruktur.



Fig. 8. Hode von Kan. Nr. 75. Versuchsdauer 3 Wochen. Stomachal insgesamt 140 ccm 50 proz. Alkohols. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 200 fach. *a*: desquamierte Epithelien und Zellreste; *b*: degenerierte Spermatogonien; *c*: Zwischengewebs- und Zwischenzellvermehrung.

Mithin läßt sich in dieser Leber das Vorhandensein einerseits einer bereits deutlichen Laenneeschen Zirrhose kombiniert mit Parenchymnekrosen verschiedenen Alters konstatieren, durch welches Zusammentreffen Bilder entstehen, die vollkom-

men ungezwungen das Zustandekommen der Abschnürung von Leberzellen und der Verlagerung der Zentralvenen an den Rand von Leberläppchen bzw. inmitten des Bindegewebes durch den bindegewebigen Ersatz der herdförmigen Parenchymnekrosen erklären.

Beide Hoden sind verkleinert; in dem einen Hoden, der zur Untersuchung gelangt, zeigt sich in dessen Mitte eine umschriebene Stelle von erhöhter Konsistenz. Die Kanälchen sind verschmälert, ihre Wandung jedoch nicht verdickt, das Epithel in manchen Kanälchen noch mehrschichtig mit erhaltenen, jedoch degenerierten Spermatiden, in andern Kanälchen besteht dasselbe nur aus 1 bis 3 Reihen und zeigt stärkere Desquamation. Die Spermiozytogenese ist in mäßigem Grade, die Spermiohistogenese auf ein Minimum reduziert.

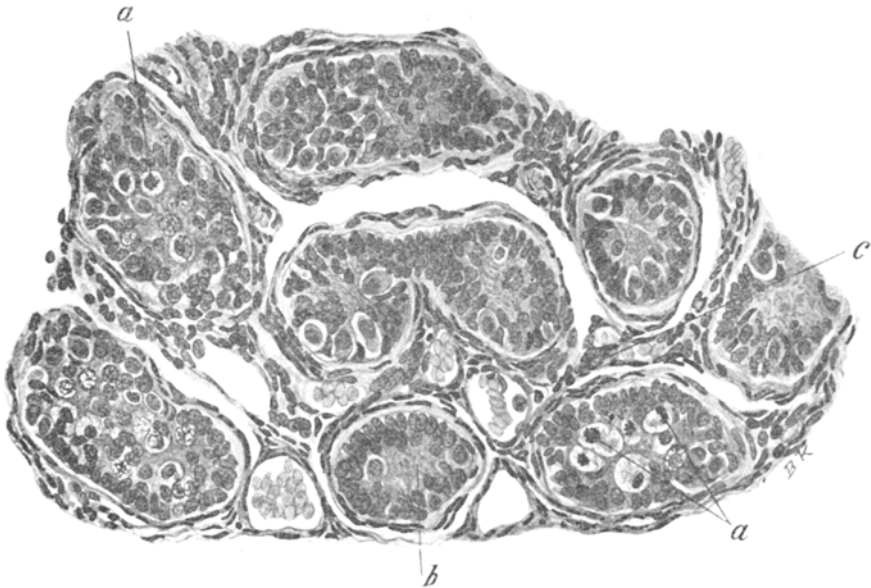


Fig. 9. Hode von Kan. Nr. 58. S. Erklärung zu Fig. 3. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 400 fach. *a*: vakuolisierte Spermatogonien; *b*: fehlende Differenzierung des Epithels; *c*: gering vermehrte Zwischenzellen.

In dem Hoden besteht eine gleichmäßige Atrophie mittleren Grades; da sich aber außerdem an einer Stelle eine ältere, vermutlich traumatische Gewebsblutung mit entzündlichen Erscheinungen in deren Umgebung findet, kann dem Befunde nicht allzuviel Bedeutung beigemessen werden.

In den Lungen bestehen frische bronchopneumonische Herde; im Magen partielle, erst histologisch feststellbare Desquamation des Epithels.

Was den unmittelbaren Effekt der Alkoholdarreicherung betrifft, so trat nach kleineren Dosen — bei intravenöser Injektion beispielsweise von 3 ccm, nach stomachaler Verabreichung häufig bei 20 ccm — insbesondere bei kräftigen Tieren kein oder nur ein leichter Rauschzustand mit etwas unsicherem Gang auf; bei höheren Dosen stellten sich jedoch die Erscheinungen einer mehr oder minder schweren Trunkenheit ein mit schwankendem Gange, Verlust des Gleichgewichts,

Benommenheit, vorerst frequenter Atmung und Herztätigkeit und späterhin erfolgender Verlangsamung derselben. Diese Zustände treten bei intravenöser Injektion am raschesten auf, verschwinden jedoch auch wiederum am schnellsten, während sie sich bei subkutaner Injektion bzw. Fütterung nach etwa einer Viertel- bis einer halben Stunde bemerkbar machen, um je nach der Menge des Alkohols

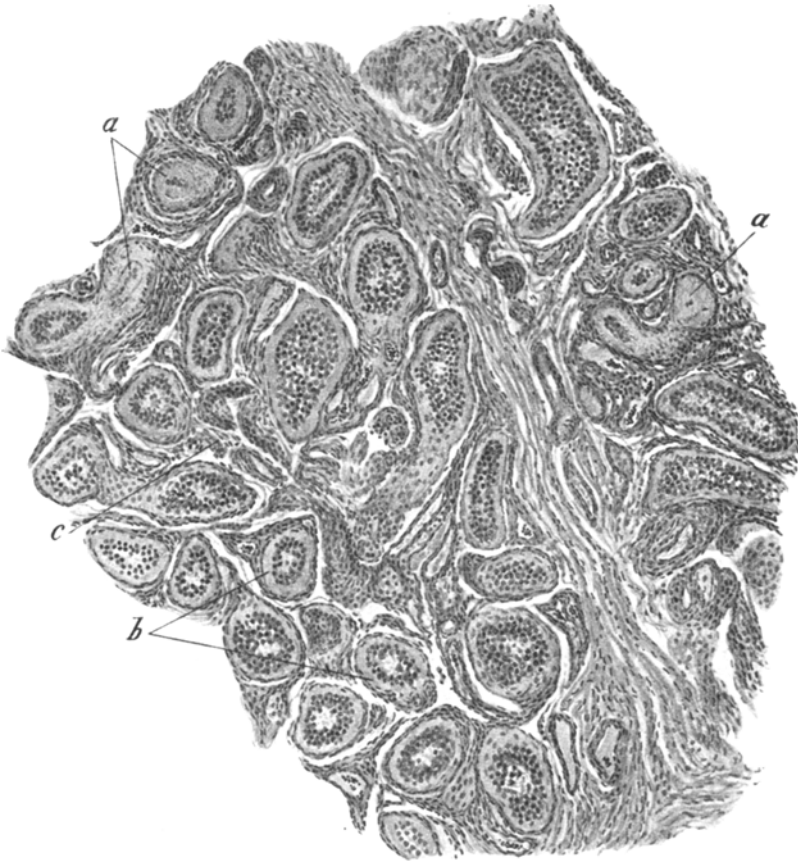


Fig. 10. Hode von Kan. Nr. 94. Versuchsdauer 13 Wochen. Stomachal insgesamt 850 ccm 50 proz. Alkohols. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Vergr. 120 fach. *a*: obliterierte Kanälchen; *b*: hyaline Wandverdickung; *c*: etwas vermehrte Zwischenzellen.

10 Minuten bis 2 Stunden anzudauern oder in einen stundenlang währenden Schlafzustand überzugehen.

Hinsichtlich der Ernährung konnte festgestellt werden, daß insbesondere die stomachal behandelten Tiere besonders nach den ersten Alkoholdosen während der nächsten 12 bis 24 Stunden nur geringe Lust zur Nahrungsaufnahme zeigten, dieselbe sogar völlig verweigerten. Diesem Verhalten entspricht die auch fast durchweg beobachtete Gewichtsabnahme in der 1. bis 2. Woche des Versuches, während nach dieser Zeit bei den meisten Tieren wiederum eine Gewichtszunahme

erfolgte, die dann entweder mit geringen Differenzen anhielt, in 4 Fällen trotz höherer Alkoholdosen das Erstgewicht bleibend übertraf, bei der Mehrzahl der Kaninchen jedoch nach abermals 1 bis 3 Wochen wiederum zu sinken begann. Der größte Gewichtsverlust betrug bei einem 3100 g schweren Kaninchen nach 9 Wochen 900 g, in den übrigen Fällen schwankten die Gesamtgewichtsverluste zwischen 500 und 50 g.

Mit Ausnahme dreier Fälle, in denen es sich einmal um einen akuten Darmkatarrh, einmal um eine innerhalb 24 Stunden tödlich verlaufende Panophthalmitis nach Verletzung und endlich einmal um Kokzidiose handelte, setzten die Tiere entweder durch akutes Lungenödem oder eine sehr rasch zum Tode führende Pneumonie nach Aspiration von Alkohol bzw. durch plötzlichen Tod im Rausche oder nach der Injektion den Versuchen ein Ende; 2 Kaninchen gingen an Blutung aus einem Ulcus ventriculi zugrunde.

6 Tiere wurden getötet, in 3 Fällen wurde nach verschiedenen Zeiträumen je ein Hode zu Vergleichszwecken exstirpiert.

Hinsichtlich der Befunde an den inneren Organen ist vor allem hervorzuheben, daß bei 12 Tieren jedenfalls infolge einer Aspiration von Alkohol und Schleim gelegentlich der Entfernung des Magenschlauches in den Lungen frische bronchopneumonische Herde nachgewiesen wurden, und daß außerdem ebenfalls bei den stomachal behandelten Tieren sich in 8 Fällen Ulzerationen der Magenschleimhaut fanden, die entweder frisch entstanden, in 2 Fällen zu schwerer Blutung geführt hatten oder aber bereits seit längerer Zeit bestehend zu fast kirschengroßen, mit rahmigen Massen erfüllten Knoten umgewandelt waren, die innerhalb der Magenwand bis an die verdickte Serosa heranreichen; endlich zeigten sich auch feine lineare oder strahlige Narben nach Ausheilung solcher Ulzera. In 2 weiteren Fällen konnten zwar keine Ulzerationen nachgewiesen werden, jedoch ergab die histologische Untersuchung der Magenschleimhaut eine teilweise oberflächliche Nekrose derselben. Bei 8 mit Alkohol ernährten Tieren war die Magenschleimhaut durchweg erhalten, die Schleimproduktion in einzelnen Fällen eine erhöhte; an den subkutan und intravenös behandelten Tieren fanden sich keine Veränderungen im Magen.

In 5 Fällen länger dauernder Behandlung erwiesen sich die Nieren, in 2 Fällen die Herzmuskulatur fettig degeneriert, in einem Falle bestand Fettinfiltration des Myokards.

Jedenfalls aber beanspruchen die erzielten Veränderungen in Leber und Hoden der Tiere das meiste Interesse; es sei daher zusammenfassend über diese noch kurz referiert.

Was zunächst die in der Kaninchenleber nach kürzerer oder längerer Alkoholdarreichung in gleicher Weise bei intravenöser, subkutaner oder stomachaler Einverleibung beobachteten Veränderungen betrifft, so konnte fast in jedem Falle eine mehr oder minder intensive Stauungshyperämie beobachtet werden, die im geringsten Grade noch in den subkutan behandelten Fällen in die Erscheinung tritt,

zumeist sich bloß auf die Zentralvene und die benachbarten Kapillaren der Leberläppchen beschränkt, manchmal aber auch bis in die Pfortader sich erstreckt; die Hyperämie ist nicht allzu selten recht hochgradig; sie dokumentiert sich dann hauptsächlich durch eine beträchtliche Erweiterung der Zentralvenen, die ihrerseits wieder zur Kompression und Druckatrophie der Leberzellen Anlaß gibt. Solches wurde insgesamt in 21 Fällen beobachtet.

Ferner fand sich bei 10 Tieren eine Verfettung des Leberparenchyms, und zwar ebenfalls zumeist entsprechend den zentralen Läppchenanteilen; dieser Prozeß äußert sich in der Bildung vorwiegend zahlreicher kleinster, jedoch hie und da auch größerer Tröpfchen im Protoplasma der Zellen, ferner in der Regel mit Degenerationserscheinungen des Kernes, wie schlechter Färbbarkeit oder Pyknose desselben; 11 mal wurde eine, auch wiederum hauptsächlich zentral auftretende parenchymatöse Degeneration der Leber konstatiert, die besonders bei den länger behandelten Tieren häufig derart hohe Grade erreicht, daß das Protoplasma der Leberzellen nur mehr aus einzelnen losen Flöckchen zu bestehen scheint, die Zellen daher gleichsam durchsichtig werden, wobei dann auch die Kerne selbst bis zum Zerfall geschädigt sind.

Diese so häufig wiederkehrenden Veränderungen der Leber lassen sich als Stauungshyperämie und trübe Schwellung bereits am 1. Tage der Alkoholdarreichung, als Verfettungen in allerdings geringem Grade bereits am 3. Tage nachweisen, stellen mithin Funktionsstörungen dar, die bereits kürzere Zeit nach der Verabreichung von 50 proz. Alkohol in der Kaninchenleber auftreten, Veränderungen, die bei dem Umstande, daß sie nicht bloß bei den an interkurrenter Krankheit eingegangenen Tieren, wo wir sie schließlich erwarten könnten, sondern in derselben Intensität auch bei den getöteten bzw. an den im akuten Rausche verendeten Kaninchen gefunden wurden, mit großer Sicherheit der schädigenden Wirkung des 50 proz. Alkohols zuzuschreiben sind.

Neben diesen relativ schon rasch in die Erscheinung tretenden Schädigungen der Leber konnten nun vom Ende der 2. Woche an beträchtlichere Veränderungen gefunden werden, die einerseits das Parenchym, anderseits das interlobuläre Gewebe betreffen (Textfig. 1—5).

Was die ersteren anbelangt, so handelt es sich in 7 Fällen — 2 subkutan mit insgesamt 80 ccm und 106 ccm sowie 5 stomachal mit 140, 200, 285, 520 und 850 ccm 50 proz. Alkohols im Verlaufe von 2, 3, 7 11½ und 13 Wochen behandelten Kaninchen — um Nekrosen der Leberzellen, die je nach ihrer Ausdehnung und dem Alter ihres Bestandes ein verschiedenes Bild darbieten, jedoch das eine gemeinsame Merkmal zeigen, daß sie in unscharf begrenzten Herden fast regelmäßig der Zentralvene näher gelegen sind als der Azinusperipherie und entweder nur den innersten Abschnitt eines Läppchensektors betreffen oder nahezu zirkulär die Vena centralis umgreifen, anderseits aber bei größerer Ausdehnung selbst bis an die Azinusperipherie heranreichen, woselbst aber fast immer noch 1 bis 3 Reihen von Leberzellen als Abgrenzung gegen das Glisson'sche Gewebe erhalten bleiben.



Der Ablauf der Ereignisse in diesen Herden, welche bezüglich ihrer ursprünglichen Größe anscheinend auch späterhin keine Erweiterung erfahren, ist, soweit dies aus den vorhandenen Bildern geschlossen werden kann, ungefähr der, daß es vorerst ohne jede entzündliche Veränderung, vermutlich infolge rein toxischer Wirkung in dem an und für sich weniger gut ernährten und durchbluteten Läppchenzentrum zur Chromatolyse, zum Kernzerfall und zur Homogenisierung des Protoplasmas zu einer Nekrobiose der Leberzellen kommt; die Konturen der Zellen sind anfänglich noch voneinander abzugrenzen, später aber nicht mehr zu unterscheiden, wobei jedoch die ebenfalls im Azinuszentrum sich reichlicher findenden Fettvakuolen noch sichtbar bleiben. Die Kapillarendothelien bzw. die Sternzellen werden anscheinend nicht zerstört.

In anderen Herden, die wohl ein späteres Stadium darstellen, finden sich sodann reichlich uni- und multinukleäre Leukozyten neben eosinophilen Zellen und feinkörnigem Detritus innerhalb der Kapillaren des betreffenden Bezirkes.

Als weiteres Stadium sehen wir sodann zwischen diesen zugrunde gegangenen Leberzellen ein reich vaskularisiertes, lockeres, innerhalb des Läppchens und ohne Zusammenhang mit dem interlobulären Bindegewebe sich entwickelndes Granulationsgewebe entstehen, in welches aber auch schon allenthalben von dem noch erhaltenen Parenchym der Läppchenperipherie neugebildete Leberzellen einwachsen und, nach einigen Bildern zu schließen, in kleineren Herden vielleicht sogar zum völligen Ersatz des Zugrundegegangenen führen können.

Was nun das *Glisson*sche Gewebe betrifft, so konnte zum erstenmal bei einem durch 2 Wochen behandelten Kaninchen eine Vermehrung der Rundzellen in demselben festgestellt werden. Dieselbe fand sich von da ab in allerdings wechselnder Intensität in 13 weiteren Fällen, von denen 7 außerdem eine geringe, jedoch deutlich erkennbare Vermehrung des periportaln Bindegewebes sowie Sprossung von Gallengängen und endlich 3 durch 4, 8 und 11½ Wochen behandelte Kaninchen die Summe dieser Leberveränderungen in so entwickeltem Grade aufwiesen, daß wir glauben, mit Recht von einer echten Zirrhose im Sinne *Laennec*s sprechen zu dürfen.

Nun konnte weiterhin in einem dieser Fälle von ausgesprochener Zirrhose sowie in 2 Fällen mit Bindegewebsvermehrung, Gallengangswucherungen und kleinzelliger Infiltration das Vorhandensein von teils frischen und älteren Nekroseherden konstatiert werden, durch welches Zusammentreffen ganz eigenartige und interessante Veränderungen in der Leberstruktur zustande kommen.

Wie bereits erwähnt, werden solche herdweise nekrotisch gewordenen Leberzellen vollkommen abgebaut und durch Bindegewebe ersetzt. Reichen aber solche Herde bis nahe an das interlobuläre Gewebe heran, dann finden sich gelegentlich sowohl in diesem als auch in dem Bindegewebsherde des Läppchens entweder eine nur einreihige Kette von Leberzellen oder aber, wenn eine Regeneration in diesem Parenchymabschnitt stattgefunden hat, größere und kleinere Inseln desselben. Da es nun ferner durch Wucherung des *Glisson*schen Gewebes gerade

an solchen, nur durch 1 bis 2 Leberzellenreihen getrennten Stellen zu einer Vereinigung des periportal mit dem intralobulären Bindegewebe kommen kann, ja selbst Gallengangssprossen in den ursprünglich der Gallengänge ermangelnden zentralen Herd vordringen können, stehen schließlich Leberzellenreihen und -inseln entweder nur an einer Seite mit dem Läppchen noch in Zusammenhang, oder aber sie sind vollkommen abgetrennt inmitten des jetzt um ein Mehrfaches verbreiterten Interstitiums gelegen.

Es kann unserer Meinung nach kein Zweifel bestehen, daß in dem vorliegenden Material der Beginn jenes Prozesses, der schließlich zur Ausbildung des typischen Bildes einer *Laennec'schen* Zirrhose, zur Abschnürung von Leberzellinseln, zur exzentrischen oder vollkommen extralobulären Lagerung von Zentralvenen geführt hat, in dem Auftreten solcher Parenchymnekrosen gelegen ist. *Ribbert*<sup>27</sup>, der ebenso wie *Afanasijew*<sup>2</sup>, *Laffite*<sup>23</sup>, *Kulbin*<sup>21</sup> und *Schafir*<sup>31</sup> nach Alkoholdarreichung bei Tieren solche herdförmige Nekrosen fand, betont die Ähnlichkeit der Veränderungen in denselben mit der menschlichen Zirrhose; jedoch muß für unser Material erwähnt werden, daß in den 2 andern Fällen von deutlicher Zirrhose solche frische Nekrosenherde nicht gefunden werden konnten.

Ebenso geht aber aus den Befunden an den Kaninchenlebern hervor, daß zuerst die Parenchymschädigung, sei es in Form der Stauung, der parenchymatösen Degeneration, der Verfettung, bei welcher letzteren Prozessen es ebenfalls zum Untergange wenn auch nur einzelner Leberzellen kommt, oder aber in Form der Nekrose auftritt, und daß sich erst späterhin die sichtbare Reaktion im Interstitium, nämlich die kleinzellige Infiltration, die Gallengangswucherung und Bindegewebsproliferation einstellt.

Daß tatsächlich auch bei der Leberzirrhose des Menschen analoge herdförmige Nekrosen vorkommen, geht beispielsweise aus den Untersuchungen v. *Gourévitschs*<sup>13</sup> hervor, bei welchen sich in 9 von 17 Fällen alkoholischer Zirrhose Nekrosen bis zur Größe eines Läppchens inmitten des Parenchyms fanden, um die herum manchmal entzündliche Reaktion festzustellen war. Ebenso beschrieben *Janowski*<sup>37</sup> und kürzlich *Yokoyama* und *Fischer*<sup>36</sup> eine derartige Form knotiger Hyperplasie und Zirrhose der menschlichen Leber mit zahlreichen Nekroseherden hauptsächlich gegen das Azinuszentrum hin und teilweisem bindegewebigen Ersatz derselben.

Wir sind der Ansicht, daß durch die erhaltenen Befunde jene Auffassung über die Histogenese der Leberzirrhose, die von *Ackermann*<sup>1</sup> und zuletzt wiederholt von *Kretz*<sup>19</sup> sowie von *Chiari*<sup>8</sup> und *Saltykow*<sup>29</sup> vertreten wurde, die das auslösende Moment in einer primären Schädigung bzw. im Untergange von Parenchym erblickt, zumindest für unsere Fälle eine neuerliche Bestätigung erfahren hat, daß aber diese Parenchym-

schädigungen nicht so sehr an der Läppchenperipherie sondern vielmehr vorzugsweise im Läppcheninnern vor sich gehen, und daß dort, wo die Leberzellen infolge der zu rasch hintereinanderfolgenden Schädigungen bzw. der zu intensiven Noxe nicht mehr die Fähigkeit einer entsprechend raschen Regeneration besitzen, entweder an Stelle des zugrunde gegangenen Leberparenchyms Ersatz durch Bindegewebsneubildung oder aber gleichsam als Vakaturwucherung um das durch den Leberzellenuntergang verkleinerte Läppchen eine Verbreiterung des interlobulären Bindegewebes erfolgt, wobei jedoch nicht übersehen werden darf, daß dieselbe Noxe, die das zweifellos viel empfindlichere Parenchym betrifft, auch direkt auf das Interstitium einzuwirken vermag. Fernerhin kann mit Ribbert<sup>1)</sup> angenommen werden, daß bei einmal bestehender Reaktion im Bindegewebe der zirrhotische Prozeß auch fortschreitet, wenn die betreffende Schädlichkeit nicht mehr einwirkt.

Gegenüber diesen 14 Fällen, in denen die oben beschriebenen Veränderungen im Parenchym sowohl wie im Glisson'schen Gewebe festgestellt werden konnten, fanden sich unter den durchweg länger als 2 Wochen unter Alkoholbehandlung gestandenen Kaninchen 9 mal, darunter auch in einem Falle von Kokzidiose, keine Anzeichen von Reaktion im interstitiellen Bindegewebe, noch konnten herdförmige Nekrosen im Leberparenchym konstatiert werden, wohl aber parenchymatöse Degeneration oder Verfettung und Hyperämie. Während zu der ersteren Gruppe sowohl stomachal als auch subkutan und intravenös behandelte Tiere gehören, sehen wir die 2. Gruppe mit einer einzigen Ausnahme, in der allerdings innerhalb 3 Wochen bloß 16 ccm 50 proz. Alkohols intravenös verabreicht wurden, aus Tieren bestehen, denen der Alkohol selbst in großen Dosen bis zu 2,25 ccm, in einem Falle sogar bis 5,09 ccm abs. Alkohols pro Tag und Kilogramm des Kaninchens durch den Magenschlauch verabreicht worden war, Tiere, bei deren Obduktion in 3 Fällen auch Magenulzera gefunden wurden.

Was nunmehr das zweite Organ, dessen Beeinflußbarkeit durch Alkohol wir feststellen wollten, nämlich die Hoden betrifft, so können wir auch hier eine Reihe teils leichter, teils schwerer Veränderungen verzeichnen.

Von sämtlichen 31 Kaninchen gelangten zumeist beide Hoden zur Untersuchung, in 3 Fällen wurde je ein Hode nach verschiedenen langen Zeiträumen zu Vergleichszwecken exstirpiert, in 4 Fällen handelte es sich bei Beginn der Untersuchung um noch jugendliche Kaninchen mit unentwickelten Hoden, ein Fall mußte aus der Untersuchungsreihe ausgeschaltet werden, da sich in demselben eine vermutlich auf traumatischer Basis entstandene interstitielle Entzündung fand.

<sup>1)</sup> a. a. O.

Bei Betrachtung der Hoden (Textfigg. 6—10) nach der zeitlichen Dauer der Alkoholdarreicherung fanden sich in einem 1 Stunde und in einem 24 Stunden nach intravenöser Injektion untersuchten Hoden keine mikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen, hingegen vom 3. Tage der Behandlung an eine verschieden weitgehende Desquamation der innersten Reihen des Kanälchenepithels gelegentlich verbunden mit Ödem des Zwischengewebes, welcher Befund von da ab in allen Fällen mit einer gewissen Regelmäßigkeit wiederkehrt, und zu dem in den durch längere Zeit behandelten Fällen eine Vakuolisierung der Epithelien, insbesondere der Spermatogonien hinzutritt, die sich in Blähung des Zelleibes bei fast völligem Protoplasmaschwund und in Pyknose des Zellkernes äußert. Dabei ist die Spermiogenese abschnittsweise noch erhalten, an einzelnen Stellen wohl aber geschädigt.

Solche Veränderungen konnten insgesamt bei 11 Kaninchen beobachtet werden, wovon 5 auf die Zeit von der 2. Woche an entfallen. In 4 Fällen dieser letzten Zeitperiode, und zwar von der 3. Woche an, finden wir eine entweder nur einzelne oder aber alle Kanälchen gleichmäßig ergreifende geringgradige Atrophie, die durch stärkere Desquamation und infolgedessen etwas verschmälerten Epithelbelag sowie Querschnittsver schmäl erung des Kanälchenlumens charakterisiert wird. In derartigen geschädigten Kanälchen fanden wir dann häufig keine Spermien mehr, hingegen noch Spermatiden in oft vermehrter Zahl, Spermatozyten und Spermatogonien.

Während diese die Funktion des Hodens im allgemeinen nicht sehr störenden, als geringfügig zu bezeichnenden Veränderungen etwa auch zu der durch die Alkoholdarreicherung bedingten Ernährungsstörung in Beziehung gebracht werden könnten, sahen wir in 16 Fällen eine bedeutend schwerere Schädigung der Testikel, die als zumeist gleichmäßige Atrophie verschiedenen Grades bezeichnet werden muß.

Hinsichtlich der Zeit, innerhalb welcher es nach Beginn der Alkoholdarreicherung zu diesen bedeutenderen Hodenveränderungen gekommen war, läßt sich die Feststellung machen, daß bis zur 6. Woche unter 20 Hoden bloß 6 beträchtlichere Schädigungen mit fehlender Spermiogenese in 3 Fällen aufweisen, daß aber von der 6. Woche an unter 13 Hoden bzw. Hodenpaaren 9 in derartigem Grade atrophisch geworden waren, daß in 7 Fällen nicht eine einzige und in 2 Fällen nur ganz vereinzelte Spermien aufgefunden werden konnten.

In allen diesen Hoden ließ sich entweder eine Atrophie mittleren Grades (6 Fälle) mit Reduktion des Kanälchenepithels, mit Verschmäl erung des Kanälchenlumens und dadurch bedingter scheinbarer Wandverdickung unterscheiden, wobei noch Spermatogonien und Spermatozyten, hie und da auch Spermatiden und Spermien erhalten sind, erstere allerdings zumeist in der oben beschriebenen Weise degeneriert, sodann aber in 9 Fällen eine Atrophie höheren Grades, in denen das Epithel in den schwerst geschädigten Kanälchen bloß von einer Reihe Sertolischer oder nicht differenzierbarer Zellen gebildet wird, in 4 Fällen sogar völlig geschwunden erscheint, so daß es daselbst zu einem Kollaps bzw. in einem Falle zur Obliteration des Kanälchenlumens kommt. In sämtlichen 9 Fällen ist die

Spermatogenese vermindert bis aufgehoben, von einer Spermiogenese natürlich überhaupt nichts mehr vorhanden; daß letztere jedoch vordem bestanden hat, läßt sich in 4 Fällen noch dadurch nachweisen, daß sich im Nebenhodenschwanz bezw. in den Schnitten durch die Samenblase Spermien gefunden haben.

In diesen Hoden ist es auch fast regelmäßig zu einer hyalinen Verdickung der Kanälchenwand, besonders deren innerer Membran gekommen, ebenso wie das Zwischengewebe und die Zwischenzellen in allerdings nicht sehr reichem Maße eine Vermehrung, das Rete testis eine Proliferation sowohl des Epithels als auch des Bindegewebes erkennen läßt.

Es konnte somit festgestellt werden, daß einzelne Hodenkanälchen eines durch 13 Wochen mit insgesamt 850 ccm 50proz. Alkohols entsprechend 1,76 ccm abs. Alkohols pro Tag und Kilogramm stomachal behandelten Kaninchens vollständig funktionsunfähig geworden waren (Textfig. 10), und daß die Summe der in den Kaninchenhoden nachgewiesenen Veränderungen in auffallender Weise im Einklange steht mit den Befunden, die im Hoden des Menschen bei chronischem Alkoholismus von Simmonds<sup>33</sup>, Kyrle<sup>22</sup>, Cordes<sup>9</sup>, Forel<sup>12</sup>, Bertholet<sup>3</sup>, Weichselbaum und Kyrle<sup>35</sup> erhoben werden konnten.

Weiterhin soll noch eine Beobachtung registriert werden, die allerdings nur einen vereinzelt Fall betrifft, mithin gewissermaßen nur als Zufallsbefund aufgefaßt werden darf, aus dem vorläufig kein bindender Schluß gezogen werden kann.

Es handelt sich um eines der jugendlichen noch unentwickelten Kaninchen, das nach siebenwöchentlicher subkutaner Behandlung mit insgesamt 106 ccm 50proz. Alkohols (0,85 ccm abs. Alkohols pro Tag und Kilogramm) getötet wurde und neben beginnender Zirrhose der Leber eine Degeneration der wenig differenzierten Epithelien des unentwickelten Hodens (Textfig. 9) darbot, während ein unbehandeltes Kaninchen desselben Wurfes zur selben Zeit bereits deutliche Spermiogenese erkennen ließ, mithin die Möglichkeit eines Zurückbleibens in der Entwicklung bei dem einen Tiere vorliegen könnte.

In 8 Fällen, unter denen sich 3 mal Spermien fanden, wurden Ausstrichpräparate aus dem Inhalt der Hodenkanälchen, der Nebenhoden und 2 mal auch der Samenblase angefertigt und nach Giemsa gefärbt. Es konnten zwar die von Brömann unter anderem beschriebenen Mißbildungsformen, nämlich mehrschichtige oder mehrschwänzige Spermien nicht nachgewiesen werden, hingegen fand sich aber eine große Zahl der Spermien in dem Sinne gegenüber der Norm verändert, als sie intensiv und vollständig homogen gefärbte oder aber von Vakuolen durchsetzte Köpfe und vor allem eine bedeutende und unregelmäßige Verdickung des Halses und Verbindungsstückes erkennen ließen.

Wenn wir nun die wichtigste Frage erörtern, ob denn die erzielten Veränderungen tatsächlich durch den Alkohol hervorgerufen worden seien oder aber durch andere Momente wie Allgemeinerkrankungen oder aber durch die direkte Läsion des Magens usw. bedingt sein können, so ist zu erwähnen, daß die hauptsächlich

in Frage kommende Kokzidiose nur in einem Falle konstatiert wurde, in dem sich überdies abseits der Kokzidienknötchen nur Stauung und Verfettung der Leber fand; wir können demnach dieser Erkrankung in unserem Material keine ätiologische Bedeutung für das Auftreten der besagten Organveränderungen beimessen. Auch postmortale Erscheinungen kommen hier nicht in Betracht; hierfür spricht der Umstand, daß kein in die Augen springender Unterschied zwischen den Organveränderungen der getöteten und der eingegangenen Versuchstiere festgestellt werden konnte; ebensowenig können aber auch die bei stomachaler Einverleibung in einigen Fällen erzeugten Magenschleimhautnekrosen und Ulzera als auslösendes Moment betrachtet werden, da auch intravenös und subkutan injizierte Kaninchen dieselben, letztere vielleicht sogar schwerere Veränderungen in Leber und Hoden aufwiesen. Wenn Siegenbeck van Heukelom<sup>32</sup> auch das Vorkommen spontaner Zirrhosen bei den Kaninchen betont, so glauben wir es doch nach unseren Erfahrungen an Kaninchen, die mit Chloroform und karbaminsaurem Ammonium behandelt wurden, für unwahrscheinlich halten zu müssen, daß sich gerade unter den mit Alkohol behandelten Tieren so viele Spontanveränderungen der Leber finden sollten.

Es ist nach dem Gesagten mithin anzunehmen, daß der 50 proz. Alkohol als solcher die Ursache der Schädigung von Leber und Hoden ist, und daß hierbei auch die zumeist beobachtete Gewichtsabnahme keinen entscheidenden Einfluß ausübt, da auch bei Kaninchen, die an Gewicht zugenommen hatten, in je einem Falle Zirrhose und Hodenatrophie gefunden wurde; ebensowenig können wir der Ansicht v. Hansemanns<sup>14</sup>, Klopstocks<sup>18</sup> und Fahrs<sup>10</sup> bedingungslos beipflichten, wonach der Alkohol bei der Entstehung der Zirrhose in jedem Falle nur als disponierendes Moment zu betrachten wäre, da uns dagegen der Befund von Nekrosen im Leberparenchym zu sprechen scheint, wie ein solcher bei den mit Alkohol behandelten Tieren insbesondere von Afannasijew<sup>1)</sup>, Laffite<sup>1)</sup>, Kulbin<sup>1)</sup> und Ribbert<sup>1)</sup>, sodann von Inghilleri<sup>15</sup> und v. Kahlenden<sup>17</sup> gefunden wurde, von Afannassijew<sup>1)</sup> aber auch außerdem in gleicher Weise bei direkter Injektion des Alkohols in die Pfortader erzielt werden konnte.

Da unsere Versuchstiere mit Heu, Brot und Hafer ernährt wurden und weder Milch noch Eiweiß bzw. cholesterinhaltige Nahrung erhielten, so müssen wir zu dem Schlusse gelangen, wie dies übrigens auch kürzlich Saltykow<sup>30</sup> von neuem betont, daß es auch gelingt, bei rein pflanzlicher Nahrung unter Gegenwart von Alkohol Zirrhose zu erzeugen, und daß mithin wenigstens für unsere Untersuchungen aller Wahrscheinlichkeit nach vor allem die toxische Wirkung des Alkohols als Ursache der Schädigung von Leber und Hoden, als Ursache der

<sup>1)</sup> a. a. O.

Parenchymnekrosen, der Zirrhose der Leber und der Hodenatrophie zu betrachten ist.

Außerdem aber glauben wir aus unseren Versuchen den Schluß ziehen zu müssen, daß nicht erst der Alkohol eine disponierende Rolle für die Entstehung der Zirrhose abgibt, sondern daß vielmehr eine bereits bestehende Disposition für das Zustandekommen von Zirrhose unter dem Einfluß von Alkohol oder andern Schädlichkeiten angenommen werden muß; wird in einem solchen Falle Alkohol in entsprechenden Dosen einverleibt, dann kommt es zur Entwicklung der geschilderten Veränderungen, fehlt jedoch eine solche Disposition, dann scheint die Applikation des Alkohols keine derartigen schwersten Schädigungen erzeugen zu können. Für diese Ansicht spricht vielleicht die Tatsache, daß wir unter unseren Versuchstieren gleich andern Untersuchern in einer immerhin nennenswerten Anzahl von Fällen trotz der gleichen Versuchskautele keine zirrhotischen Prozesse erzeugen konnten. Es ist schwer, für dieses Verhalten eine andere Deutung als die einer mangelnden oder fehlenden Disposition für das Entstehen der Organerkrankungen finden zu können.

Daß in der vorliegenden Untersuchungsreihe so viele und so schwere Veränderungen in den beiden Organen erzielt werden konnten, ist vielleicht der Wahl so hochprozentigen (50%) Alkohols zuzuschreiben; der Grund für die Verwendung desselben liegt darin, daß wir bei relativ geringen Flüssigkeitsmengen viel schädigende Substanz einführen konnten, da wir aus Vorversuchen erfahren hatten, daß bei niedrigprozentuiertem Alkohol die zur Erzeugung eines Rauschzustandes nötigen Flüssigkeitsmengen so große wurden, daß die Versuchstiere daran in viel kürzerer Zeit zugrunde gingen.

Vielleicht konnte deshalb auch Lissauer<sup>24</sup> 1912 und 1913 über erfolgreiche Versuche an Kaninchen berichten, denen 50 proz. Äthylalkohol und gewöhnlicher Branntwein in Mengen von 0,5 bis 5,0 ccm intravenös appliziert wurde, wobei sich in der Leber häufig typische Bilder der Zirrhose fanden. In seiner Arbeit erwähnt Lissauer die auffallende Tendenz des neugebildeten Bindegewebes, sich intralobulär auszubreiten, lehnt jedoch, wenigstens für seine Fälle, die Kretzsche Auffassung von der primären Parenchymschädigung ab, da er eine solche nicht finden konnte. Vielleicht hat aber Lissauer seine Fälle zu einem Zeitpunkt untersucht, da die Parenchymnekrosen bereits vollständig durch Bindegewebe ersetzt waren.

Was endlich die seit 1911<sup>1)</sup> mitgeteilten Versuche anderer Autoren, durch Alkoholdarreichung experimentelle Leberschädigung zu erzielen, betrifft, so erhielt Bischoff<sup>4</sup>, welcher Kaninchen durch längere Zeit 10 bis 40 cmm Kornschnaps verfütterte, neben fettiger Degeneration der Herzmuskelfasern in den Lebern seiner Tiere eine zuerst zentral auftretende Verfettung und Degeneration der Leberzellen, späterhin kleinzellige Infiltration im Glissonschen Gewebe.

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der großen Zahl der bis 1910 erschienenen Arbeiten sei, um eine Wiederholung zu vermeiden, auf das ausführliche Referat Saltykows<sup>29</sup> (1911) verwiesen.

Saltykow<sup>1)</sup> konstatiert in neuerlichen Versuchen an Kaninchen, deren erste Gruppe bei Pflanzennahrung mit Alkohol — leider wird die Konzentration nicht angegeben — im Gesamtausmaße von 2, 3 bis 5 cem intravenös injiziert wurde, laut Tabelle unter 6 Tieren 4 mal leichte Zirrhose, bei Milchnahrung und Alkoholinjektion unter 9 Tieren 3 mal leichte, 2 mal ausgesprochene Zirrhose, endlich aber bei bloßer Fütterung mit Milch und Brot ohne Alkoholinjektion unter 6 Kaninchen 3 mal leichte und 1 mal ausgesprochene Zirrhose.

Auch Schafir<sup>1)</sup> teilte seine Kaninchen in 3 Gruppen ein: die erste (22 Kaninchen) erhielt Schnaps im Quantum von 3 bis 4 g abs. Alkohols pro Kilogramm in den Magen eingeführt. Hier finden sich degenerative Veränderungen in den Leberzellen, die zuweilen bis zum Grade einer Nekrose gingen. Die nekrotischen Herde waren gewöhnlich mit feinen und großen Fetttröpfchen infiltriert und fanden sich im weiteren Verlaufe rings um solche Herde entzündliche Veränderungen sowohl wie Entwicklung eines kompakten, faserigen Bindegewebes. Im Interstitium entwickelte sich kleinzellige Infiltration, selten Proliferation des faserigen Bindegewebes, jedoch konnte beinahe in jedem Falle mittels der Bielschowskyschen Methode die Bildung von Gitterfasern als Hinweis auf beginnende Zirrhose nachgewiesen werden.

In einer zweiten Gruppe wurde ein auf 0,1 bis 10,0 verdünnter abs. Alkohol intravenös injiziert. Hier ließ sich in einigen Fällen die Bildung eines dichten Bindegewebes und regelmäßig erfolgende Entwicklung von Gitterfasern über den ganzen Lobulus konstatieren. Analoge Veränderungen, jedoch mit starker Verfettung (neutrale und anisotrope Fette), traten in den Lebern einer dritten Gruppe von Kaninchen auf, die mit Eigelb und Schnaps gefüttert wurden.

Die Zahl der experimentellen Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf die Hoden ist eine verhältnismäßig geringe.

Mairet und Combemale<sup>2a</sup> konstatieren bei ihren mit 10 proz. Alkohol gefütterten Hunden, daß die geschlechtliche Funktion der Hoden durch längere Zeit eine normale sei, späterhin jedoch abnehme, und daß gelegentlich der Autopsie eine Atrophie der Hoden gefunden werde.

Ceni erhielt bei Absinthverfütterung Verlangsamung der Funktion des Hodens bzw. einen Ruhestand des spermatogenetischen Prozesses.

An Hühnern experimentierte Todde<sup>34</sup> durch Verfütterung von 10- bis 40 proz. Alkohol mit dem Resultate, daß akuter Alkoholismus keinen Einfluß auf den Hoden ausübt, daß chronischer Alkoholismus kein Aufhören, sondern nur eine Verlangsamung der Spermiogenese zur Folge hat und daß bei jungen Individuen kein Stehenbleiben, sondern eine Verlangsamung in der Entwicklung des Hodens erfolgt.

Iwanow<sup>16</sup> untersuchte den Einfluß des Alkohols auf die Spermatozoen von Säugetieren in vitro und fand, daß dieselben sich der direkten Einwirkung des Alkohols gegenüber in hohem Grade refraktär verhalten. Setzt man dem Sperma Alkohol bis zu 7 % hinzu, so vermögen die Spermatozoen immer noch normal zu befruchten. Hingegen fand derselbe Autor eine stärker schädigende Wirkung auf die Geschlechtszellen bei Einführung von Alkohol.

### Zusammenfassung.

Die an 31 Kaninchen unternommenen Versuche, durch Alkoholdarreicherung einen schädigenden Einfluß auf Leber und Hoden festzustellen, ergaben, daß es bei Verwendung von 50 proz. Äthylalkohol sowohl durch intravenöse als durch subkutane Injektion bzw. durch Einführung des Alkohols in den Magen gelingt, in der großen Mehrzahl der Fälle Schädigungen verschiedenen Grades in den ge-

<sup>1)</sup> a. a. O.



nannten Organen zu erzeugen. Die Versuche erstreckten sich auf einen Zeitraum von 1 Stunde bis zu 13 Wochen; der Alkohol wurde den Tieren jeden 2. bis 4. Tag je nach der Applikationsart in der Gesamtmenge von durchschnittlich 1,80 cem Gehalt an abs. Alkohol pro Tag der Versuchsdauer und pro Kilogramm des Kaninchens verabreicht.

Die Veränderungen der Leber bestehen vor allem in einer mehr oder minder hochgradigen Stauung, in parenchymatöser Degeneration und in Verfettung der Leberzellen, welche Prozesse vorwiegend die zentralen Anteile der Leberläppchen betreffen. In 7 Fällen kam es außerdem zur Entwicklung herdförmiger Nekrobiosen des Parenchyms im Läppcheninnern, welche Herde späterhin durch eine aus dem Läppchen selbst hervorgehende Bindegewebsneubildung ersetzt werden. In 14 Fällen fand sich kleinzellige Infiltration im interlobulären Gewebe, darunter 7 mal Vermehrung des Bindegewebes und Gallensprossung in demselben.

Die Lebern dreier Kaninchen boten das unverkennbare Bild der *Laennec*-schen Zirrhose dar mit Abschnürung von Leberzellinseln und -läppchen. In einem dieser Fälle ließ sich die interessante Tatsache konstatieren, daß durch den Bindegewebsersatz der herdförmigen Parenchymnekrosen die für das Bild der atrophischen Zirrhose charakteristische Abschnürung von Leberzellverbänden dadurch zustande kommen kann, daß an Stellen, wo nur mehr wenige periphere Parenchymanteile des Läppchens dem nekrosierenden Prozesse entgangen sind, durch teilweise Vereinigung des wuchernden *Glisson*-schen Gewebes mit dem Bindegewebsherde des Läppcheninnern eine Abtrennung dieser Parenchymreste erfolgt.

Da anfänglich bloß degenerative Vorgänge im Parenchym und, erst vom Ende der 2. Woche angefangen, reaktive Veränderungen im interlobulären Gewebe nachgewiesen werden konnten, erscheint die hauptsächlich von *Ackermann* und *Kretz* vertretene Auffassung, daß jede Leberzirrhose eine sekundäre Veränderung darstelle und sich immer an primäre Vorgänge im Parenchym anschließe, in den Untersuchungsergebnissen eine Bestätigung zu finden.

Die Hodenveränderungen äußerten sich — in einem 1 Stunde und einem 24 Stunden nach intravenöser Injektion exstirpierten Hoden konnte ein normaler Befund erhoben werden — bei 11 Fällen in geringer Schädigung, bestehend in Desquamation und Vakuolisierung des Epithels, in 3 Fällen fand sich geringe und nur einzelne Kanälchen betreffende Atrophie, in 6 Fällen eine Atrophie mittleren Grades, in 9 Fällen endlich war es zu atrophischen Veränderungen höheren Grades gekommen mit beträchtlicher Reduktion des Epithels, Verschmälerung des Kanälchenquerschnittes bis zur völligen Obliteration des Lumens, Wandverdickung und völligem Erlöschen der Spermiogenese.

Die in Fällen länger dauernder Alkoholbehandlung noch vorhandenen Spermien ließen im Ausstrichpräparate vielfach Schädigungen des Kopf- und Hals- teiles erkennen.

Da sich die Veränderungen in Leber und Hoden in gleicher Weise bei intra- venös, subkutan und stomachal behandelten Kaninchen einstellten, außerdem

herdförmige Nekrosen in der Leber gefunden wurden, wie solche Afannasijew auch bei direkter Injektion des Alkohols in die Pfortader erzeugen konnte, muß wohl eine direkte toxische Wirkung des 50 proz. Alkohols angenommen werden, welche bei bereits vorhandener Disposition zu den schweren Veränderungen insbesondere der Leber führt.<sup>1)</sup>

### Literatur.

1. Ackermann, Die Histogenese und Histologie der Leberzirrhose. Virch. Arch. 1889, Bd. 115, S. 216. — 2. Afannasijew, Zur Pathologie des akuten und chronischen Alkoholismus. Zieglers Beitr. 1890, Bd. 8, S. 443. — 3. Bertholet, Über Atrophie des Hoden bei chronischem Alkoholismus. Zentralbl. f. allg. Path. usw. 1909, Bd. 20, S. 1062. — 4. Bischoff, M., Neue Beiträge zur experimentellen Alkoholforschung mit besonderer Berücksichtigung der Herz- und Leberveränderungen. Ztschr. f. experim. Path. u. Ther. 1912, Bd. 11, H. 3, S. 445. — 5. Bromann, J., Normale und abnormale Entwicklung des Menschen 1911. — 6. Ceni, L'influenza del cervello sullo sviluppo e sulla funzione degli organi seminali maschili. Rivista sperimentale di Freniatria 1909, Bd. 35 II, p. 1. — 7. Derselbe, L'influenza di alcune sostanze d'azione prevalentemente cerebrale sulla funzione dei testicoli. Ibid. p. 63. — 8. Chiari, O., Diskussion zu dem Referate Kretz'. Verhdl. d. D. Path. Ges. 1904, H. 2, S. 70. — 9. Cordes, Untersuchungen über den Einfluß akuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Testikel. Virch. Arch. Bd. 151, S. 402. — 10. Fahr, Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verhdl. d. D. Path. Ges. 1909, Bd. 13, S. 162, 1910, S. 233, 1912, S. 234. — 11. Derselbe, Beiträge zur Frage des chronischen Alkoholismus. Virch. Arch. 1911, Bd. 205, S. 397. — 12. Forel, A., Alkohol und Keimzelle (Blastophthorische Entartung). Münch. med. Wschr. 1911, Nr. 49, S. 2596. — 13. v. Gourévitch, Über herdwise Läsionen des Leberparenchyms bei der Alkoholzirrhose. Ztschr. f. Heilk. 1906, S. 303. — 14. v. Hansemann, Diskussion zu dem Referate Kretz'. Verhdl. d. deutsch. Ges. 1904, H. 2, S. 71. — 15. Inghilleri, Delle alterazioni del fegato nei processi di autointossicazione sperimentale. Policlinico Nr. 14, Ref. Ztbl. f. allg. Path. 1898, S. 373. — 16. Iwanow, J., Der Einfluß des Alkohols auf die Spermatozoen von Säugetieren. Befruchtungsversuche mit Spermien unter Zusatz von Alkohol. Russky Wratsch 1911, Nr. 41. Ref. Münch. med. Wschr. 1912, S. 998. — 17. v. Kahliden, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren. Zieglers Beitr. 1890, Bd. 9, S. 349. — 18. Klopstock, F., Alkoholismus und Leberzirrhose. Virch. Arch. 1906, Bd. 184, S. 304. — 19. Kretz, Über Leberzirrhose. Wiener klin. Wschr. 1900, H. 12, S. 271. — 20. Derselbe, Leberzirrhose (Referat). Verhdl. d. D. path. Ges. 1904, H. 2, S. 54. — 21. Kulbin, Alkoholismus; zur Frage der Wirkung chronischer Vergiftung mit Äthylalkohol und Fuselöl an Tieren. Diss. St. Petersburg 1895. — 22. Kyrle, J., Über Strukturanomalien im menschlichen Hodenparenchym. Verhdl. d. D. path. Ges. 1909, Bd. 13, S. 391. — 23. Laffite, L'intoxikation alcool. expérimentale et la cirrhose de Laennec, Thèse de Paris 1892. — 24. Lissauer, M., Pathologische Veränderungen des Pankreas bei chronischem Alkoholismus. D. med. Wschr. 1912, Bd. 2, S. 1972. — 25. Derselbe, Experimentelle Leberzirrhose nach chronischer Alkoholvergiftung. D. med. Wschr. 1913, H. 1, S. 18. — 26. Mairet et Combemale, Recherches expérimentales sur l'intoxikation chronique par l'alcool. Comptes rendus de l'acad. d. sciences 1898, vol. 106, p. 757 et 871. — 27. Ribbert, H., Zur Regeneration der Leber und Niere. Arch. f. Entwicklungsmechan. d. Org. 1984, Bd. 18. — 28. Saltykow, S., Beitrag zur Kenntnis der durch Alkohol hervorgerufenen Organveränderungen. Verh. d. D. path. Ges. 1910, Bd. 14, S. 228. — 29. Derselbe, Experimentelle Forschung über die pathologische Anatomie des Alkoholismus chron. (Referat.) Ztbl. f. allg. Path. usw. 1909, Bd. 20, S. 1062. — 30. Derselbe, Zur Kenntnis der alimentären Krankheiten der Versuchstiere. Virch. Arch. 1913, Bd. 213, H. 1, S. 8. — 31. Schafir, Zur Lehre von der alkoholischen Leberzirrhose. Virch. Arch. 1913, Bd. 213, H. 1, S. 41. — 32. Siegenbeck van Heukelom, Die experimentelle Cirrhosis hepatis. Zieglers Beitr. 1896, Bd. 20, S. 221. — 33. Simmonds, Sitzungsber. d. ärztl. Ver.

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Belegpräparate sind der mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

Hamburg. Berl. klin. Wschr. 1898, Nr. 36, S. 806. — 34. Todde, L'azione dell' alcool sullo sviluppo e sulla funzione dei testicoli. Riv. sperm. di Freniatria 1909, Bd. 36, p. 491. — 35. Weichselbaum und Kyrle, Über die Veränderungen der Hoden bei chronischem Alkoholismus. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien 1912. — 36. Yokoyama, Y., und Fischer, W., Über eine eigenartige Form knotiger Hyperplasie der Leber, kombiniert mit Gehirnveränderungen. Virch. Arch. 1913, Bd. 211, S. 305. — 37. Janowski, W., Beitrag zur pathologischen Anatomie der biliären Leberzirrhose. Zieglers Beitr. 1892, Bd. 11, S. 344.

## XVIII.

### Haemangioma cavernosum im Herzen eines Neugeborenen.

Von

Dr. Helene Schuster,

Assistentin am Anatomisch-pathologischen Institut Lemberg.

Während einer gerichtsarztlichen Sektion wurde im rechten Herzen eines Neugeborenen auf dem Papillarmuskel, an der Übergangsstelle der Muskelfasern in den Sehnenfaden, ein Knötchen gefunden. Auf den ersten Blick schien dieses Knötchen den bei Föten, Neugeborenen und einige Monate alten Kindern so oft an den Herzklappen gefundenen Haematomata zu gleichen. Da jedoch die Haematomata ausschließlich an den Herzklappen vorkommen, und man sie bis jetzt an anderen Stellen nicht beschrieben hat, beschloß ich, den erwähnten Knoten genauer zu untersuchen.

Das, wie schon erwähnt wurde, in der rechten Herzkammer auf dem Papillarmuskel, dicht an der Übergangsstelle des Muskels in den Sehnenfaden gelegene Knötchen war rund und breit angesetzt. Sein Querschnitt betrug 2,5 mm, sein Längsschnitt 1,5 mm. Die Grenze zwischen ihm und dem Muskel war sehr deutlich, der Muskel selbst stellte sich in der nächsten Umgebung des Knotens unverändert dar. Die Oberfläche des dunkelroten Knotens war leicht hügelig, wobei diese feinen Prominenzen durch sehr schwache, hellere Furchen voneinander getrennt waren. Die Konsistenz des Knotens ließ sich als eine ziemlich kompakte feststellen.

Das ganze Präparat, samt dem Muskel und dem Sehnenfaden, bettete ich, nach Fixierung in 10% Formalin und nach Entwässerung in Alkohol, in Paraffin ein. Die 5  $\mu$  dicken Serienschritte wurden längs des ganzen Knotens und des unter ihm liegenden Muskels hergestellt. Einen Teil der Schnitte färbte ich mit Eosin und Hämatoxylin, den anderen dagegen nach der modifizierten Weigert-Giesonschen Methode.

Unter der Lupe konnte man einen kavernösen Bau des Knotens feststellen, d. h. daß er sich aus mehreren, feinen, mit Blut ausgefüllten Zysten, von denen die im Zentrum gelegenen sehr klein waren, während die gegen die Peripherie hin immer größer wurden, zusammensetzte. Der unter ihm gelegene Muskel war auf der ganzen Strecke, durch einen seitlich unmittelbar in das Endokardium übergehenden, also seine Fortsetzung darstellenden Bindegewebsstreifen, von ihm abgegrenzt. Von dem normalen Endokard unterschied er sich nur dadurch, daß er bedeutend dicker war. Bei genauerer Untersuchung des Knotens überzeugten wir uns, daß er seiner Struktur nach nicht überall gleichartig sich darstellte.

Vor allem finden wir an seinem unteren Teile ein kleines, aus faserigem Bindegewebe gebildetes Knötchen. Dieses Gewebe enthält viel interzelluläre Substanz, wenig Zellen mit schmalen spindelförmigen Kernen sowie wenig Leukozyten. Die interzelluläre Substanz ist im allgemeinen