

**III.****Leberzirrhose bei experimenteller Intoxikation.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.)

Von

Privatdozent Dr. Max Lissauer.

(Hierzu Tafel II, Fig. 1, 2 und 2 Textfiguren.)

Die Rolle, welche der Alkohol bei der Entstehung der Leberzirrhose spielt, ist auch in letzter Zeit wiederholt Gegenstand der anatomischen und experimentellen Forschung gewesen. Seine ätiologische Bedeutung für die Pathogenese der Leberzirrhose, welche früher fast ausschließlich auf die direkte schädigende Wirkung des Alkohols zurückgeführt wurde, ist bekanntlich in den letzten Jahren immer wieder angezweifelt, beziehungsweise stark beschränkt worden.

Schon Orth warnt in seinem Lehrbuch der speziellen Anatomie (1887) vor einer einseitigen Überschätzung des Alkohols als ätiologisches Moment der Leberzirrhose, wenn er auch hier an erster Stelle steht. „Man muß nur nicht denken, daß deswegen jeder Säufer eine Zirrhose haben müsse, im Gegenteil, es sind immer nur einzelne; die eigentliche Säuferleber, die, welche fast alle haben, ist die Fettleber. Auch umgekehrt darf nicht jede Zirrhose auf Alkoholgenuss zurückgeführt werden, wenn es auch nicht gelingt, eine andere Ätiologie festzustellen.“ Den gleichen Standpunkt vertrat von Hansemann auf dem Naturforscherkongreß in Breslau 1904 und ließ dann den Gegenstand von seinem Schüler Klopstock ausführlich an der Hand eines größeren Sektionsmaterials bearbeiten. Klopstock gelangte zu der Auffassung, daß in dem Potatorium nur ein disponierendes, nicht aber ätiologisches Moment der Leberzirrhose zu sehen sei; es liegt nach ihm lediglich eine Schwächung der Leber bei Potatoren vor, und erst dann führen die schädlichen, vom Darme aufgenommenen Stoffe zu einer Leberzirrhose. Schon lange vorher ist die Frage nach einem Zusammenhang zwischen einer chronischen Gastroenteritis, wie sie sich häufig bei Säufern findet, und Leberzirrhose experimentell untersucht worden. Boix führte die Leberzirrhose zurück auf die Resorption toxischer Stoffe vom Magendarmkanal aus und suchte seine Ansicht, welche er auf Grund klinischer Beobachtung gewonnen hatte, experimentell zu stützen. Zu diesem Zweck fütterte er Kaninchen längere Zeit hindurch mit Stoffen, welche sich bei abnormer Gärung im Magendarmkanal finden, besonders mit flüchtigen Fettsäuren, wie Buttersäure, Essigsäure, Milchsäure, Valeriansäure und Propionsäure. Es gelang ihm auf diese Weise, experimentell Leberveränderungen zu erzeugen, welche völlig den Typus der Laennec'schen Zirrhose zeigten.

Diese Untersuchungen wurden von Josselin de Jong wiederholt; er fand bei seinen Tieren nach Verabreichung von Buttersäure und Essigsäure nach 64—71 Tagen eine deutliche Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, aber so ausgesprochene Veränderungen wie Boix konnte er nicht hervorrufen.

Krawkow verfütterte Hühnern faulende Bouillon oder einen Aufguß von faulendem Fleisch und sah danach in der Leber deutliche zirrhotische Veränderungen.

Rovighi verabreichte Tieren Produkte der Darmfäulnis, wie Skatol, Indol und Phenol; seine Resultate waren nur gering, er fand in der Leber Degenerationserscheinungen der Leberzellen und leukozytäre Infiltrationen. Auch Ioannovics, welcher an Kaninchen Butter- und Essigsäure verfütterte, fand nur eine geringe kleinzellige Infiltration des periportalen Bindegewebes; ähnliche Resultate erhielt d'Amato bei seinen an Hunden und Kaninchen angestellten Experimenten.

Stärkere experimentelle Leberveränderungen erhielt Poggenpohl. Er verfütterte an Kaninchen Buttersäure. Nach längerer Zeit fand er in allen Fällen eine mehr oder minder bedeutende

Neubildung des interstitiellen Bindegewebes, welches auch neugebildete Gallengänge enthielt. Die Leberzellen selbst zeigten nur ganz geringe atrophische Erscheinungen. Poggenpohl sieht in den Leberveränderungen, offenbar mit Recht, ein Initialstadium der Zirrhose. Im Magendarmkanal fand er regelmäßig die Zeichen eines subakuten Katarrhs.

Hierher gehören auch die interessanten Untersuchungen von Ignatowski über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die parenchymatösen Organe der Kaninchen. Er gab Kaninchen mit der Nahrung Milch und Eigelb und fand darauf neben atheromatösen Veränderungen der Aorta und einer parenchymatösen Nephritis ausgesprochene zirrhotische Leberveränderungen. Offenbar handelt es sich bei diesen Versuchen um schwere Stoffwechselstörungen, welche sich im Organismus des Pflanzenfressers bei tierischer Nahrung entwickeln.

Ich selbst habe mich experimentell mit dem Gegenstand beschäftigt und ging bei den Versuchen in folgender Weise vor.

Ich ließ gehacktes Pferdefleisch einige Tage, mit etwas Wasser vermengt, faulen; dann wurde es filtriert und das Filtrat 15 Min. auf 75° erhitzt. Ich impfte mit dem Filtrat Gelatine- und Agarplatten, welche steril blieben. Zur Feststellung etwa vorhandener anaerober Keime legte ich Kulturen im hohen Stich und Schüttelkulturen an; auch diese blieben steril. Das Filtrat injizierte ich Kaninchen in die Ohrvene, jedesmal in einer Dosis von 5 ccm; die Injektionen wurden durchschnittlich alle 6 Tage vorgenommen. Die Tiere vertrugen die Injektionen gut. Sie verloren für 1—2 Tage die Freßlust, wurden dann aber wieder völlig munter. Nach etwa 3 Wochen begannen sie abzumagern. Im folgenden teile ich die Versuchspunkte in gekürzter Form mit.

Kan. 1. Das Tier stirbt nach 34 Tagen. Leber makroskopisch von gewöhnlicher Größe, glatter Oberfläche, von gelb-rötlicher Farbe. Die übrigen Organe makroskopisch o. B.

Mikroskopisch finden sich in der Leber zellige Herde mit periportalem Bindegewebe. Dieses ist sehr zellreich, stark verbreitert. Es finden sich hier Lymphozyten und spindlige Zellen, welche ein reichliches, helles Protoplasma und einen spindelförmigen Kern besitzen. Dieser Kern färbt sich mit Hämatoxylin in einigen Zellen wenig, in andern stark. Es finden sich auch mehr runde Zellen mit reichlichem Protoplasma und großem, hellem, rundem Kern. Die spindeligen Zellen sind um die Gallengänge herum konzentrisch angeordnet. Dieses zellreiche Gewebe dringt zwischen die Balken der Leberzellen vor (Tafelfig. 1). Die Leberzellen selbst sind fast gar nicht verändert, nur vereinzelt fallen die Kerne durch ihr geblähtes Aussehen auf. Hin und wieder enthalten die Leberzellen feintropfiges Fett. Eine ausgesprochene diffuse Verfettung findet sich an den v. Kupfferschen Sternzellen (Tafelfig. 1). Diese erscheinen sehr groß, das Protoplasma enthält massenhaft feine Fettropfen. Der Kern erscheint oft sehr groß, vereinzelt finden sich zwei Kerne in einer Zelle. Die Gallengänge erscheinen völlig intakt. Im Herzmuskel finden sich in einzelnen Muskelfasern sehr feine Fettropfen in sehr geringem Grade. Niere und Milz weisen keine pathologischen Veränderungen auf.

Denselben Befund konnte ich bei Kaninchen 2, 3 und 6 erheben; die Versuchsdauer betrug bei ihnen 41, 44 und 70 Tage.

Kan. 4. Nach einer Versuchsdauer von 45 Tagen sieht das Tier krank und sehr abgemagert aus; es wird getötet. Die Leber ist von gewöhnlicher Größe, von etwas vermehrter Konsistenz, von blaß-gelblicher Farbe. Die Glissonsche Kapsel ist durchsichtig, zart. An der Oberfläche finden sich zahlreiche flache Höcker. Diese sind durchschnittlich mohnkorngroß, aber auch größer und kleiner. Diese Veränderungen finden sich in stärkerem Maße an der Unterfläche der Leber, als auf ihrer konvexen Seite. Auf dem Durchschnitt sieht man unregelmäßig große Azini, welche von gelblicher Farbe und von feinen, weißen Bindegewebssträngen umgeben sind. Mikroskopisch ist das periportale Bindegewebe stark gewuchert; es bildet breitere und schmälere

zellig-fibröse Stränge, welche das ganze Leberparenchym netzartig durchziehen (Textfig. 1). Diese Stränge ziehen z. T. an der Peripherie der Azini entlang, teilweise dringen sie aber auch in diese hinein, sprengen unregelmäßige, rundliche Bezirke von ihnen ab und bilden so Pseudoazini. Die Glissonsche Kapsel ist mikroskopisch nicht verändert. Die höckerige Beschaffenheit der Oberfläche tritt mikroskopisch sehr deutlich hervor. Oft finden sich an der Stelle, wo zwei Höcker zusammenstoßen, zellig-fibröse Herde, welche dann in die schon erwähnten, das Innere der Leber durchziehenden zelligen Stränge direkt übergehen (Textfig. 1). Auch in diesen direkt



Fig. 1. Kan. 2. Schnitt durch den scharfen Leberrand.  
Übersichtsbild bei schwacher Vergr.

unter der Oberfläche gelegenen zelligen Herden finden sich oft unregelmäßige Stücke von Leberazini und einzelne Leberzellgruppen abgesprengt.

Wie die starke Vergrößerung zeigt, enthalten die zellig-fibrösen Stränge Lymphozyten und vereinzelte Leukozyten, in der Hauptsache aber bestehen sie aus Spindelzellen mit oblongem hellen Kern und reichlichem hellen Protoplasma. Diese Zellen liegen größtenteils mit der Längsachse einander parallel, sowie auch der Längsrichtung der zelligen Stränge parallel gerichtet. Zwischen diesen Zellen liegen auch große, mehr rundliche Zellen mit großem, hellem, rundem Kern und reichlichem Protoplasma. In diesem zellreichen Granulationsgewebe finden sich in wechselnder Menge dünnwandige Kapillaren. Bei der Färbung nach van Gieson färben sich besonders die

zentralen Teile der Stränge rot. Von den äußeren Abschnitten der Stränge aus dringen die Zellen in das Leberparenchym hinein.

Bei der Färbung mit Weigerts Elastin sieht man in den Strängen sehr zarte elastische Fasern. Sie liegen zwischen den Zellen und verlaufen in der Längsrichtung der Stränge; sie sind wenig geschlängelt, offenbar neugebildet.

Wie die Fettfärbung mit Sudan zeigt, liegen in den zellig-fibrösen Strängen große Haufen stark verfetteter Zellen (Tafelfig. 2). Diese liegen so dicht zusammen, daß eine Trennung der einzelnen Zellelemente bei der Fettfärbung nicht mehr möglich ist. Man erkennt in diesen verfetteten Zellhaufen noch mehr oder minder deutlich runde und ovale, blasse, große Kerne. In eingebetteten Präparaten, welche mit Hämatoxylin-Eosin oder Methylenblau gefärbt sind, sieht man, daß

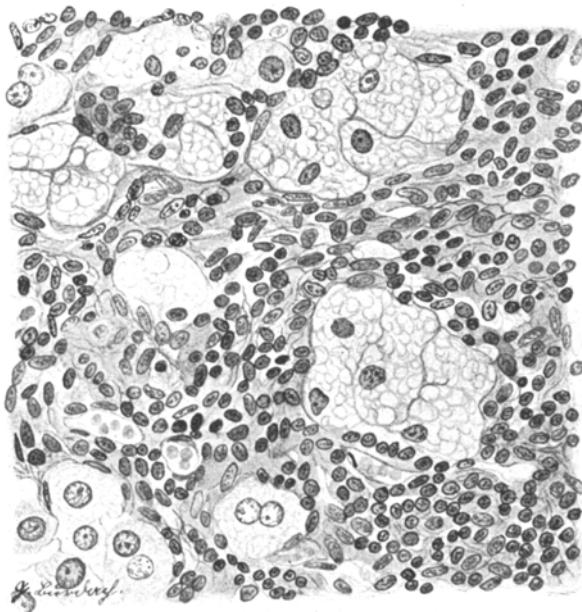


Fig. 2. Kan. 4. Eine ähnliche Stelle, wie sie in Tafelfigur 2 abgebildet ist. Degenerierende Leberzellen innerhalb der zellig-fibrösen Stränge. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin nach Einbettung in Paraffin. Starke Vergr.

diese Zellhaufen aus stark geblähten rundlich-eckigen Zellen mit sehr schaumigem, sehr hellem und blassem, vakuolisiertem Protoplasma mit rundlichem, sehr blassem Kern bestehen (Textfig. 2). Die Grenzen der Zellen wie der Kerne erscheinen oft nur schattenhaft. In den Zellen liegt häufig hellgelbes, körniges Gallenpigment. Es handelt sich offenbar um degenerierende Leberzellen. Sonst finden sich in den Leberzellen nur minimale pathologische Veränderungen. Vereinzelt ist der Kern stark gebläht, hin und wieder enthalten die Leberzellen in sehr geringem Grade kleine Fettropfen. Die Kupfferschen Sternzellen sind fast durchweg stark verfettet, ihr Kern oft vergrößert. Hin und wieder findet sich in ihnen ein doppelter Kern.

Bei Färbung mit polychromem Methylenblau nach Unna finden sich in den fibrös-zelligen Strängen große Zellen von ovaler Form mit blassem, rundlichem Kern und reichlichem Protoplasma. In diesem liegen kleine rundliche, manchmal auch eckige, tief dunkelblau gefärbte Körnchen. Diese Zellen haben eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit Mastzellen. Andere Zellen sind mehr rundlich, haben einen großen, blassen, runden Kern, in dessen äußerer Zone rundliche,

tief dunkelblau gefärbte Chromatinkörnchen zu sehen sind. Das Protoplasma ist reichlich, etwas violett gefärbt, gekörnt. Diese Zellen haben eine große Ähnlichkeit mit Plasmazellen.

Die Milz ist stark vergrößert; ihre Maße sind  $6\frac{1}{2} : 1,3 : 0,9$  cm. Ihr Gewicht beträgt 3,2 g. Sie ist von vermehrter Konsistenz, die Pulpa rot, die Kapsel ist stark gespannt. Mikroskopisch findet sich eine allgemeine Hyperplasie, die Kapsel ist intakt. Bei der Eisenreaktion mit Schwefelammonium, mit der Berlinerblau-Methode und mit der Methode von Nishimura (Ztbl. f. Path. 1910) läßt sich in der Milz eisenhaltiges Pigment in der Pulpa in sehr geringem Grade nachweisen. Die Nieren erscheinen von gewöhnlicher Größe, die Oberfläche ist glatt. Die Kapseln sind leicht abziehbar. Mikroskopisch enthalten die Tubuli contorti sehr spärlich feintropfiges Fett, vereinzelt sind die Epithelien geschwollen, der Kern ist undeutlich sichtbar oder die Epithelien sind völlig kernlos. Die übrigen Organe ergeben keinen besonderen Befund. Die Milz und das Herzblut werden bakteriologisch untersucht; sie sind steril.

Kan. 5. Das Tier wird nach einer Versuchsdauer von 61 Tagen getötet. Es ist sehr abgemagert. Die Leber erscheint von gewöhnlicher Größe, von blaß-gelblicher Farbe, von etwas vermehrter Konsistenz. An der Oberfläche, besonders an der unteren Seite, finden sich kleine, flache Höcker. Diese sind etwa stecknadelknopfgroß und kleiner. Auf dem Durchschnitt sieht man die Azini von feinen, grauweißen Bindegewebssträngen umgeben. Der mikroskopische Befund ist der gleiche wie bei Kan. 4.

Die Milz ist stark vergrößert; ihre Maße sind  $7,2 : 1,4 : 0,9$  cm. Ihr Gewicht beträgt 3,8 g. Ihre Konsistenz ist vermehrt, die Pulpa rot, die Kapsel gespannt. Mikroskopisch findet sich eine allgemeine Hyperplasie der Pulpa. Die Kapsel ist verdickt, weniger die Trabekel. Die Gefäße sind prall mit Blut gefüllt. Die Nieren zeigen denselben Befund, wie bei Kan. 4. Die übrigen Organe zeigen keinen pathologischen Befund. Im kleinen Becken finden sich etwa 10 ccm klarer, gelblicher Flüssigkeit.

Bakteriologisch erweisen sich Milz und Herzblut steril.

Nach dem makroskopischen und dem sehr charakteristischen mikroskopischen Befund ist es mir gelungen, durch Einführen von Fäulnisstoffen direkt in die Blutbahn bei Kaninchen Leerveränderungen zu erzeugen, welche als chronisch-interstitielle Prozesse auftreten. Diese Veränderungen befinden sich in einigen Fällen in einem recht vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung; makroskopisch und mikroskopisch zeigt die Leber die größte Ähnlichkeit mit einer Zirrhose. Die Frage, ob der pathologische Prozeß am Parenchym oder am Bindegewebe begonnen hat, ist schwer zu entscheiden. Die Leberzellen sind auffallend wenig verändert, nur in den neugebildeten zellig-fibrösen Strängen selbst finden sich Haufen verfetteter und degenerierter Leberzellen. Diese können aber auch von dem Granulationsgewebe erst umwachsen und dann sekundär degeneriert sein. Ein Eindringen des Granulationsgewebes in die Leberzellbalken ist sehr deutlich zu beobachten, man sieht hier auch vielfach von Granulationsgewebe umschlossene, aber noch sehr gut erhaltene Leberzellen. Die Präparate, in welchen die Anfänge der Wucherung im periportalen Bindegewebe zu beobachten sind, lassen allerdings jede Schädigung der Leberzellen in diesen Abschnitten vermissen, so daß sie mir eher gegen eine Bestätigung der Ackermann-Kretzschen Theorie zu sprechen scheinen. Ich möchte aber hervorheben, daß ich dieses lediglich von diesen von mir erzeugten Fällen von Leberzirrhose behaupten möchte.

Sehr auffällig ist die Beteiligung der Kupferschen Sternzellen. Diese Veränderungen entsprechen völlig den Bildern, wie sie Schilling bei seinen ausführlichen Studien über die Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupffer-

schen Sternzellen gesehen hat. Bemerkenswert ist aber der Gegensatz, der zwischen der starken Verfettung der Kupfferschen Sternzellen und den Leberzellen, welche Fett nur in Spuren enthalten, besteht. Kupffersche Sternzellen mit doppeltem Kern, wie ich sie vereinzelt gesehen habe, sind nach Schilling unter pathologischen Bedingungen kein seltener Befund. Er sah auch die Sternzellen in Nestern zu zwei und mehr Stück zusammenliegen, als Ausdruck ihrer Vermehrung.

Eine Beteiligung der Sternzellen an der Zirrhose in dem Sinne, daß diese direkt auf eine Vermehrung der Sternzellen zurückzuführen ist, hat Nathan von einzelnen Formen der experimentellen toxischen Leberzirrhose behauptet. Ich habe hierfür in meinen Fällen keine Anhaltspunkte finden können; auch Schilling steht diesen Angaben sehr zweifelhaft gegenüber.

An dem Krankheitsprozeß beteiligt sich in zwei meiner Fälle sehr stark die Milz. Sie zeigt eine ganz erhebliche Vergrößerung, wie ein Vergleich ihrer Masse mit den Massen der Milz eines normalen ausgewachsenen Kaninchens zeigt; diese normalen Maße betragen, wie ich mich überzeugt habe, 4,3 : 0,8 : 0,3 cm. Das normale durchschnittliche Gewicht der Kaninchenmilz beträgt nach Krause 0,65 g. Die Milzvergrößerung bei Leberzirrhose ist sehr verschieden von der chronischen Stauungsmilz; hierauf ist schon wiederholt hingewiesen worden, so von Senator, Östreich und Klopstock. Auch in meinen Fällen zeigt die vergrößerte Milz weder makroskopisch noch mikroskopisch das Bild einer chronischen Stauungsmilz. Sie hat nicht die derbe Konsistenz, die schwarzrote Farbe und die glatte Schnittfläche einer Stauungsmilz; die Konsistenz der Milz bei Leberzirrhose ist, wie auch in meinen Fällen, weicher, die Farbe mehr hellrot, auch ist die Milz bei Leberzirrhose meist mehr vergrößert, als eine gewöhnliche Stauungsmilz. Zu dem Milztumor bei Leberzirrhose kann sich dann noch eine Stauung hinzugesellen, hauptsächlich ist aber die Vergrößerung der Milz auf eine Schädigung durch toxische Stoffe zurückzuführen. So hält auch Ewald in seinem Werk über Leberkrankheiten den Milztumor bei Leberzirrhose für die Folge einer Toxikose; er weist auch darauf hin, daß eine schwere Behinderung des Pfortaderkreislaufes vorhanden sein kann, ohne daß eine Milzschwellung besteht.

Es liegt nahe, den hauptsächlichsten ätiologischen Faktor für die Entstehung der zirrhotischen Leberveränderungen in meinen Experimenten in den Ptomainen zu suchen, welche die faulige Flüssigkeit enthält; weiter wäre noch an die Wirkung von Toxinen und Endotoxinen zu denken. Auch von klinischer Seite ist wiederholt die Leberzirrhose in gewissen Fällen direkt auf die Wirkung toxischer Zersetzungprodukte enterogener Herkunft zurückgeführt worden, so von Rindfleisch. Er konnte einen charakteristischen Fall von chronischer Gastritis mit intestinaler Autointoxikation beobachten, an welche sich eine Leberzirrhose anschloß. Er stellt sich vor, daß die Leber ihre entgiftende Wirkung einstellt, wenn sie längere Zeit hindurch mit toxischen Stoffen überschwemmt worden ist.

Bei meinen Versuchen ist auch noch an eine Schädigung des Blutes zu denken, wie dies Schittenhelm bei meinen Experimenten mit intravenösen Alkoholinjektionen hervorgehoben hat. Es kam mir bei meinen jetzigen Experimenten

hauptsächlich darauf an, den Endeffekt der Intoxikation auf die Leber zu studieren. Die Untersuchung der Milz auf eisenhaltiges Pigment zeigte zwar, daß es vorhanden ist, aber nicht in einer Menge, daß auf einen stärkeren Blutzerfall geschlossen werden müßte.

Jedenfalls läßt sich zusammenfassend sagen, daß es experimentell gelingt, durch Einführen von toxischen tierischen Stoffen in die Blutbahn der Versuchstiere Leberveränderungen zu erzeugen, welche als zirrhotisch bezeichnet werden müssen<sup>1)</sup>.

#### Literatur.

(Ausführliche Literatur bei Klopstock und Fischler.)

Fischler, Ergebnisse d. inn. Med. Bd. 3. — Klopstock, Virch. Arch. Bd. 184. — Ders., Virch. Arch. Bd. 187. — Rindfleisch, D. med. Wschr. 1912. — Schilling, Virch. Arch. Bd. 196. — Schittenhelm, Diskussionsbemerkung, Verein f. wissenschaftl. Hlkd. in Königsberg i. P., 28. Oktober 1912.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. 1. Kan. 1. Wucherung des periportalen Bindegewebes. Verfettung der Kupfferschen Sternzellen. Färbung mit Sudan und Hämatoxylin. Mittl. Vergr.

Fig. 2. Kan. 4. Verfettete Zellhaufen innerhalb der zellig-fibrösen Stränge. Färbung mit Sudan und Hämatoxylin. Starke Vergr.

## IV.

### Nachtrag zum Fall von Situs viscerum inversus completus.

(Aus der Abteilung für innere Krankheiten (I. B.) des St. Lazarus Landes-Spitals in Krakau.)

Von

Primararzt Dr. Anton Krokiewicz.

Im Jahre 1913 veröffentlichte ich im Virchows Archiv Bd. 211 einen Fall von totaler Inversio viscerum bei einem erwachsenen Kranken, wo die Diagnose röntgenoskopisch einwandfrei bestätigt werden konnte. Der Kranke erreichte ein Alter von 25 Jahren und erlitt lange Zeit hindurch keine pathologischen Störungen, obwohl er als Maurer gehilfe schwer arbeiten mußte.

Erst seit einem Jahre begann er zu husten und bekam Atemnot, was durch Kreislaufstörungen und Herzmuskelinsuffizienz infolge eines höchstwahrscheinlich im postembryonalen Leben erworbenen Herzklappenfehlers (Insufficientia valv. bicuspidalis cum stenosi ostii venosi sinistri) zustande kam. Diese pathologischen Erscheinungen von Herzmuskelschwäche traten jedoch während des Spitalaufenthaltes bald zurück. Mitte Oktober 1913 wurde der Kranke wieder auf die Spitalsabteilung aufgenommen mit Symptomen einer schweren Herzmuskelinkompensation, und er verschied nach zwei Wochen. Die Leichenobduktion, vorgenommen von Prof. Dr. Gliński

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

Fig. 1. Lissauer.

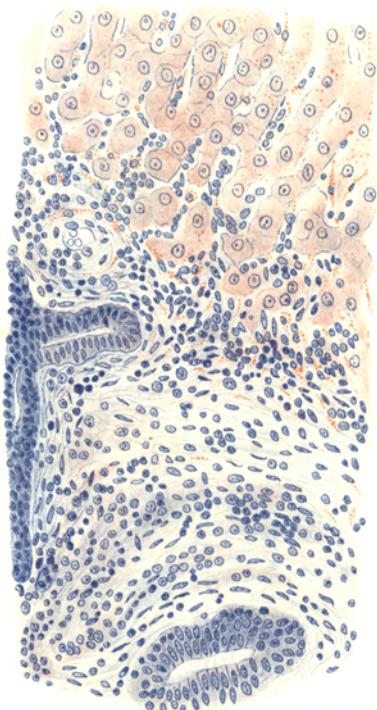


Fig. 2. Lissauer.

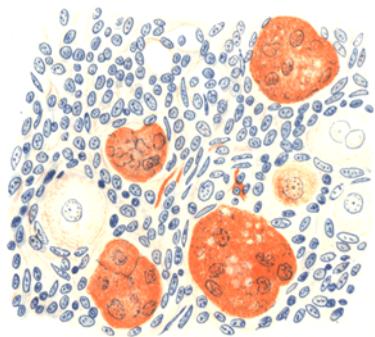


Fig. 3. Kraus.

