

## X.

# Über tuberkulöse Leberzirrhose, tuberkulöse Schrumpfnieren und analoge Folgeerscheinungen granulierender tuberkulöser Entzündung in Pankreas und Mundspeicheldrüsen.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Würzburg. Direktor: Geheimer Hofrat Prof. Dr. M. B. Schmidt).

Von

Dr. Eugen Kirch,  
Assistent am Institut.

(Hierzu 7 Textfiguren.)

Die von Klinikern und Pathologen so häufig beobachtete Kombination von Leberzirrhose und Tuberkulose hat schon vielfach und frühzeitig zu Diskussionen über den etwaigen zeitlichen und ursächlichen Zusammenhang beider Affektionen zueinander Anlaß gegeben. Besonders ist es die Tuberkulose im Pfortaderbereich, speziell die Bauchfelltuberkulose, welche bei gleichzeitigem Vorkommen mit Leberzirrhose immer wieder von neuem die Frage hat auftauchen lassen, ob hier nur ein rein zufälliges Zusammentreffen oder doch etwa ein ganz gesetzmäßiges Moment in Betracht gezogen werden muß.

Es hat nicht an Autoren gefehlt, welche die Ansicht vertreten, daß eine Leberzirrhose und die dadurch meist bedingte Pfortaderstauung das nachträgliche Auftreten einer Tuberkulose im Stauungsbereich wesentlich begünstige. Bei Durchsicht der einschlägigen Arbeiten findet man gewöhnlich diese Vorstellung in folgender Weise begründet: Durch die stärkere Durchtränkung der Abdominalorgane mit Gewebsflüssigkeit könnten Verschleppungen von Tuberkelbazillen in den erweiterten Lymphbahnen erleichtert, teilweise auch abgekapselte tuberkulöse Herde wieder mobil gemacht werden und dadurch Bazillen in die Lymphwege geraten; zudem soll durch die Stauung das Peritoneum und die Darmwand direkt geschädigt und ein Durchwandern der Tuberkelbazillen vom Darminhalt her auf das Bauchfell leichter ermöglicht werden. Zu dieser Anschauung sind, unabhängig voneinander, Moroux<sup>88</sup>, Wagner<sup>113</sup> und Baur<sup>4</sup> auf Grund einer Reihe beobachteter Fälle gelangt, bei denen es sich übereinstimmend um Alkoholzirrhosen mit Peritonitis tuberculosa handelt.

Andere Autoren lassen diese eben besprochene Ansicht nur für einen Teil der Fälle gelten. So ist Weigert<sup>114</sup> 1883 der Meinung, daß zwar in der Mehrzahl der Fälle die Zirrhose die primäre Erkrankung darstellt, welche ihrerseits zur komplizierenden Tuberkulose im Pfortaderbereich prädisponiert, hält aber in einigen andern Fällen die Zirrhose für zweifellos jünger als die Bauchfelltuberkulose. Hier-

für zieht er den umgekehrten Vorgang, also die durch die Bauchfelltuberkulose begünstigte Leberzirrhosenentwicklung in Erwägung, ohne sie indes als erwiesen zu erachten. Zu ähnlicher Meinung gelangt 1898 Deguy<sup>30</sup> auf Grund zweier eigener Beobachtungen und kritischer Verwertung der in der Literatur niedergelegten Fälle. Er teilt das Material in zwei Gruppen ein: die erste umfaßt diejenigen Fälle, bei denen einer fertigen Leberzirrhose sich nachträglich eine Bauchfelltuberkulose hinzugesellt, die zweite betrifft ein gleichzeitiges Auftreten von Zirrhose und Peritonealtuberkulose, meist im Anschluß an eine Lungentuberkulose. Bei dieser letztgenannten Gruppe kommt es zu einer fettigen Degeneration der Leberzellen, „et c'est sur ce terrain que se développent parallèlement et la cirrhose vraie et la tuberculose péritonéo-hépatique“.

Auch späterhin ist mehrfach der Standpunkt festgehalten worden, daß einem Teil der Fälle von kombinierter Leberzirrhose und Bauchfelltuberkulose ein bestimmtes Gesetz zugrunde liegt, daß nämlich eine Leberzirrhose stets eine mehr oder weniger erhöhte Disposition zu tuberkulöser Infektion des Pfortadergebietes schafft. In neuerer Zeit hält namentlich Bäumler<sup>9</sup>, gestützt auf seine reichen und langjährigen klinischen Erfahrungen, an diesem Satze fest.

Ein hoher Prozentsatz derartiger Kombinationsfälle findet aber damit noch durchaus keine genügende Erklärung. Hierhin gehören alle jenen Fälle, bei denen die Leberzirrhose sich als offensichtlich jünger erweist als die Bauchfelltuberkulose, sowie die große Gruppe derjenigen Leberzirrhosen, die nicht mit einer Peritonealtuberkulose, sondern mit einer anderweitigen Tuberkulose kombiniert sind, etwa mit einer Affektion des Darmes oder gar der Lymphdrüsen oder Lungen. Mit der Beobachtung derartiger Fälle erhob sich sofort die Frage, ob auch der umgekehrte zeitliche und kausale Zusammenhang möglich ist, ob eine irgendwo im Körper lokalisierte Tuberkulose das Auftreten einer Leberzirrhose begünstigen oder sogar direkt veranlassen könne, ob es also eine echte „tuberkulöse Leberzirrhose“ gebe.

Diese Frage hat nunmehr schon jahrzehntelang ein lebhaftes Interesse bei Klinikern und Pathologen beansprucht, und namentlich in der französischen Literatur ist sie einer vielseitigen und eingehenden Bearbeitung unterzogen worden. Schon die ersten einschlägigen Beobachtungen gingen von französischer Seite aus. Rilliet und Barthez<sup>96</sup> berichten 1843, daß die Tuberkulose der Leber zu eigentümlichen zirrhoseähnlichen Veränderungen mit Aszites führen könne. Hérard und Cornil<sup>45</sup> machen 1867 auf die „dégénérescence graisseuse du foie chez les tuberculeux“ aufmerksam, die sich, allerdings sehr selten, mit echter Zirrhose kombinieren könne.

Von deutschen Autoren hat als erster Foerster<sup>32</sup> 1868 auf Grund von Leichenuntersuchungen die Vermutung ausgesprochen, daß eine chronische tuberkulöse Bauchfellentzündung durch direktes Übergreifen auf die Leber eine Zirrhose hervorzurufen vermag. Brieger<sup>20</sup> teilt dann, offenbar ohne die bisherigen Publikationen zu kennen, 1879 mit, daß im Berner pathologischen Institut seit längerer

Zeit zirrhotische Veränderungen in der Leber bei tuberkulösen Individuen mit und ohne Beteiligung des Peritoneums beobachtet wurden. Er beschreibt 4 Sektionsfälle von tuberkulöser Leberzirrhose infolge älterer Tuberkulose der Lungen bzw. des Bauchfells.

Im gleichen Jahre berichtet der Franzose Lebert<sup>75</sup> über 20 Fälle von interstitieller Hepatitis bei tuberkulösen Individuen, wovon 12 mit Verfettung und 8 ohne diese einhergingen. Die nächstfolgenden Jahre brachten reichliche weitere Beiträge zur Frage der tuberkulösen Leberzirrhose, von denen diejenigen von Sabourin<sup>99</sup> und von Hutinel<sup>52</sup> sich als besonders wichtig und maßgebend für die nachfolgenden Arbeiten erwiesen. Sabourin geht von 12 eigenen Beobachtungen aus, die er vorwiegend von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus betrachtet, während Hutinel an der Hand von 4 Fällen namentlich auf klinische Verhältnisse eingeht. Beide gelangen zur Ansicht, daß die kombinierte Wirkung von Tuberkulose und Alkohol für das Zustandekommen der „foie gras cirrhotique“ von ausschlaggebender Bedeutung ist. In einer späteren Arbeit hat Hutinel<sup>53</sup> diese Anschauung dahingehend geändert, daß die Hauptrolle in derartigen Fällen doch der Tuberkulose und weniger dem Alkohol zuerkannt werden müsse.

Hatten schon Sabourin und Hutinel besonderen Wert auf die Leberverfettung gelegt, so sehen andere französische Autoren in der „dégénérescence graisseuse“ sogar den ausschlaggebenden Faktor für die Pathogenese der tuberkulösen Zirrhose. Diese Meinung finden wir vertreten bei Cyr<sup>26</sup>, der allerdings später<sup>27</sup> die gleichzeitige Einwirkung des Alkohols neben der Tuberkulose noch als notwendig annimmt, ferner bei Bellangé<sup>11</sup> und besonders in einer größeren Arbeit von Lauth<sup>74</sup>. Letzterer beschäftigt sich bei seinen Untersuchungen nur mit der hypertrophischen Leberzirrhose und bringt in ganzen 18 Fälle. Er gewinnt dabei die Meinung, daß der Tuberkelbazillus für sich allein zur Leberzirrhose zu führen vermag, und zwar auf dem Wege der Parenchymverfettung mit sekundärer interstitieller Hepatitis. Er unterscheidet 3 Grade: 1. das Anfangsstadium, ohne klinisches Interesse und häufiger Befund bei Phthisikern, 2. die fertige tuberkulöse Zirrhose, die bei der Sektion in den Vordergrund tritt, und 3. die tuberkulöse Zirrhose bei latenter Lungentuberkulose, die oft als Stauungszirrhose aufgefaßt wird.

A. Fraenkel<sup>33</sup> beobachtete 1883 eine ganz frische interstitielle Hepatitis als Begleiterscheinung einer Miliartuberkulose. Er spricht von einer „tuberkulösen Form der interstitiellen Hepatitis, welche sich auch ohne gleichzeitige tuberkulöse Peritonitis zu entwickeln vermag“. Wir werden später noch ausführlich auf diese Arbeit zurückkommen.

Vierordt<sup>111</sup> sah in 5 Fällen von tuberkulöser Peritonitis eine sicherlich jüngere interstitielle Hepatitis. Simmonds<sup>105</sup> fand unter 30 Fällen von Tuberkulose 14mal eine merkliche Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. An gleicher Stelle erwähnt er einen Fall von hypertrophischer Leberzirrhose bei einer 45jährigen Potatrix mit Miliartuberkulose.

Auf dem X. internationalen medizinischen Kongreß 1891 äußerte Bäumler<sup>8</sup>

die Ansicht, daß die tuberkulöse Infektion vielleicht das wichtigste ätiologische Moment für die hypertrophische Zirrhose bilde. In seinem Auftrage hat Bock <sup>16</sup> 42 Fälle von teils hypertrophischer, teils aber auch atrophischer Zirrhose bei Tuberkulösen aus der Literatur zusammengestellt. Er fügt noch 10 eigene Beobachtungen hinzu, bei denen er die meist in Lunge, Lymphdrüsen, Pleura und Peritoneum lokalisierte Tuberkulose für zweifellos älter hält als die Zirrhose der Leber. An der Hand dieser 52 Fälle kommt Bock zu dem Schluß, daß die Tuberkulose auf dreifache Art Anlaß zu einer Leberzirrhose geben kann: 1. durch direktes Übergreifen der Entzündung und Bindegewebswucherung auf die Leber von der Nachbarschaft aus, 2. im Anschluß an submiliare Tuberkeleruptionen in der Leber, 3. es können Tuberkelbazillen, auch ohne dauernde Tuberkelknötchen zu entwickeln, und die Stoffwechselprodukte derselben auf die Leber einen Reiz ausüben, der zur interstitiellen Hepatitis führt.

Damit hatte Bock ausdrücklich von einer tuberkulösen Affektion der Leber selbst gesprochen. Den meisten bisherigen Autoren hatte es genügt, eine irgendwo im Körper lokalisierte Tuberkulose festzustellen, gleichgültig sogar, ob innerhalb des Pfortadergebietes oder außerhalb desselben. Bock aber nahm nun die Wirkung der Tuberkelbazillen im Leberinnern als für die Bildung der tuberkulösen Zirrhose erforderlich an, allerdings nur hypothetisch, da er keinen einzigen seiner Fälle daraufhin untersuchte. Hagen <sup>41</sup>, der 3 der Bockschen Fälle in seiner Dissertation ausführlich beschreibt, erwähnt nichts von darin vorhandenen tuberkulösen Veränderungen. Jousset <sup>61</sup> erbrachte dann für seine Fälle den Nachweis, daß es sich hierbei tatsächlich um eine tuberkulöse Affektion handelte. Durch subkutane Injektion eines Leberzirrhosenbreis konnte er nämlich mehrere Meer-schweinchen tuberkulös machen. Blondin <sup>15</sup> verlangte zur richtigen Diagnosenstellung den Nachweis von Tuberkeln und von Bazillen in der Leber und legte namentlich auf die letzteren das Hauptgewicht. Seines Erachtens fällt bei einer sicheren tuberkulösen Leberzirrhose der Tierversuch auf Tuberkulose stets positiv aus. Auch Rouyé <sup>98</sup> konnte in einigen seiner 11 Fälle Tuberkel konstatieren und teilweise positive Impfresultate am Versuchstier erzielen. In einem genau untersuchten Falle von hypertrophischer Zirrhose konnte Isaac <sup>55</sup> ebenfalls tuberkulöse Veränderungen im Organ selbst nachweisen, die er sogar für älter als die übrigen tuberkulösen Körperveränderungen erachtet, so daß es sich um einen der sehr seltenen Fälle von primärer Lebertuberkulose handeln würde. Einen ähnlichen Fall beschreibt Alquier <sup>3</sup>. Er fand bei einem 50jährigen Manne mit dem klinischen Bild einer atrophischen Zirrhose autoptisch eine etwas vergrößerte Leber mit reichlichen Tuberkeln und geringer Bindegewebswucherung ohne sonstige Körpertuberkulose; Alquier führt die abnorme Lokalisation der Tuberkulose auf den vorhandenen chronischen Alkoholismus zurück. Ebenso stellte Herz <sup>46</sup> in einem Fall von atrophischer Zirrhose mikroskopisch typische Tuberkel fest, dagegen gelang es ihm nicht, Bazillen und Muchsche Granula nachzuweisen. In gleicher Weise hebt Klopstock, der sich in einer Reihe beachtenswerter Arbeiten <sup>65 66 67</sup>

mit der Leberzirrhose im allgemeinen und dabei auch mit der Möglichkeit ihrer tuberkulösen Ätiologie befaßt, das Vorhandensein von Tuberkeln in derartigen Lebern hervor, ohne indes an der Hand von eigenen Beobachtungen hierauf näher einzugehen. Seines Erachtens hat die Zirrhose der Trinker und Nichttrinker eine einheitliche Ätiologie; der Alkohol schaffe nur eine Disposition zur Zirrhose, die Hauptsache aber falle in erster Linie Bakterien und ihren Produkten zu, so auch den Tuberkelbazillen. Dabei komme gerade die lokalen Tuberkulosen im Pfortaderwurzelgebiet, die eine allgemeine Tuberkulose nicht hervorzurufen imstande sind, eine gewisse Bedeutung für die Entstehung einer Leberzirrhose zu.

Bei der Mehrzahl der publizierten Einzelfälle war eine kritische Beurteilung derselben dadurch ganz erheblich erschwert, daß außer der Tuberkulose auch ein chronischer Alkoholismus festgestellt oder wenigstens nicht von der Hand gewiesen werden konnte. Günstiger lagen in dieser Hinsicht deshalb jene Fälle, bei denen ein Alkoholabusus von vornherein ausgeschlossen oder zum mindesten recht unwahrscheinlich war, nämlich die Zirrhosen kindlicher Individuen. So sind denn auch im Laufe der Zeit eine ganze Reihe von kindlichen Zirrhosen auf angeblich tuberkulöser Basis beschrieben worden. Bereits 1856 sah Mauthner<sup>84</sup> bei einem 5jährigen Kinde mit Lungentuberkulose eine gleichzeitige Leberzirrhose. Wie aus einer von Lewerenz<sup>78</sup> 1895 gemachten Zusammenstellung aller bis dahin erschienenen Leberzirrhosen im Kindesalter, im ganzen 113, hervorgeht, stammen die meisten einschlägigen Beobachtungen von englischer Seite. Gordon<sup>37</sup> sah 1854 einen 15jährigen Jungen mit typischer annulärer Zirrhose; daneben ergab die Sektion noch eine Lungentuberkulose. Hillier<sup>48</sup> beobachtete 1868 eine Zirrhose und gleichzeitige tuberkulöse Pleuritis bei einem 5½jährigen Kinde, Legg<sup>77</sup> eine granuläre Zirrhose bei einem an Meningitis tuberculosa verstorbenen 1½jährigen Jungen, Hutton<sup>54</sup> das gleiche Leberbild bei einem 3½jährigen Jungen mit tuberkulöser Peritonitis und Lungentuberkulose. Moore<sup>87</sup> berichtet 1881 über ein 10jähriges Mädchen mit Lungen-, Darm- und Peritonealtuberkulose und gleichzeitiger atrophischer Leberzirrhose mit Aszites. Pitt<sup>92</sup> teilt 1885 zwei ähnliche Fälle mit, die ein 3- bzw. 7jähriges Kind betreffen. Die beiden letztgenannten Autoren sehen in der tuberkulösen Allgemeininfektion die Ursache für die Zirrhose. Französischeits gelangen Hébrard<sup>44</sup> und im folgenden Jahre Laure und Honorat<sup>73</sup> beim Studium der Kinderzirrhosen zu dem nämlichen Resultat. Von deutschen Autoren lieferten Steffen<sup>106</sup>, Rothschild<sup>97</sup>, Baginsky<sup>5</sup> und Vix<sup>112</sup> weitere kasuistische Beiträge. Auch der von Huguenin<sup>51</sup> auf der 16. deutschen Pathologentagung zu Marburg a. d. L. demonstrierte Fall von Leberzirrhose bei einem 8monatigen Kinde gehört hierher. Mikroskopisch bestanden hier eine Hepatitis interstitialis perilobularis und submiliare Tuberkel sowie Verfettung der Leberzellen und Pigmentierung der peripher gelegenen Zellen der Läppchen. Für Lues fehlten jegliche Anhaltspunkte. Huguenin nimmt aus Mangel einer andern greifbaren Ätiologie an, daß die Tuberkulose beim Zustandekommen der Zirrhose eine gewisse Rolle gespielt habe.

Die Zahl der Autoren, die sich mit der tuberkulösen Leberzirrhose befaßt haben, ist aber mit alledem noch keineswegs erschöpft. Milian<sup>86</sup>, Gilbert und Castaigne<sup>35</sup>, Gilbert und Weil<sup>36</sup>, Triboulet<sup>109</sup>, Jagić<sup>57 58 59</sup>, Gaulier<sup>34</sup> u. a. lieferten zu Beginn dieses Jahrhunderts kasuistische Beiträge, die für die Möglichkeit ätiologischer Bedeutung der Tuberkulose sprachen. Wesentlich Neues wurde durch sie nicht zutage gefördert, so daß hier nicht näher darauf eingegangen zu werden braucht<sup>1)</sup>.

Diesen am Menschen gemachten Beobachtungen gliedert sich noch eine ganze Reihe von Erfahrungen aus der Tierpathologie an. Es handelt sich zum Teil um Befunde von spontan auftretenden Leberzirrhosen bei tuberkulösen Tieren verschiedener Art, zum größeren Teil aber um experimentell erzeugte analoge Veränderungen. Die ersten einschlägigen Beobachtungen gehen bereits auf das Jahr 1879 zurück. Brieger<sup>20</sup> sah nämlich außer den bereits erwähnten zirrhotischen Veränderungen in der Leber tuberkulöser Personen auch bei Meerschweinchen und Kaninchen öfter eine Leberzirrhose nach Einimpfung von tuberkulosehaltigem Material, und zu gleicher Zeit unabhängig von ihm machte Lebert<sup>75</sup> die nämlichen Beobachtungen.

In der Folgezeit beschäftigten sich wiederum vorwiegend französische Autoren mit dieser Frage. Pilliet<sup>90</sup> machte sie 1891 zum Gegenstand einer größeren Abhandlung, wobei er vorwiegend von histologischen Gesichtspunkten ausging. Er sah bei den verschiedensten Tierarten sowohl spontan als auch nach Verimpfungen mit tuberkulösem Material, unabhängig von dem Impfmodus, Lebertuberkulosen auftreten, die mit mehr oder weniger lebhafter Bindegewebswucherung einhergingen, welche sich sogar bis zur ausgesprochenen Zirrhose steigern konnte. Er spricht dann von einer „diffusen Tuberkulose“. Vergleichende Untersuchungen mit einer Anzahl menschlicher Lebern überzeugten ihn von der Identität der tuberkulösen Leberzirrhose bei Mensch und Tier. Auch Hanot und Gilbert<sup>42 43</sup> erhielten bei Meerschweinchen eine typische Leberzirrhose nach Impfung mit Geflügeltuberkelbazillen, wobei das sklerotische Gewebe zwar keine Bazillen enthielt, aber doch sicher bazillären Ursprungs war; das ganze Bild entsprach durchaus der bei Mensch und Tier spontan auftretenden tuberkulösen Zirrhose. Ähnliche Beobachtungen machten Widal und Bezançon<sup>115</sup> sowie Bezançon und Griffon<sup>13</sup>.

Joannovics<sup>56</sup> erwähnt in seiner Arbeit über experimentelle Leberzirrhose, daß er bei Meerschweinchen, denen zu diagnostischen Zwecken Harn von tuberkulösen Nierenaffektionen intraperitoneal injiziert worden war, zirrhoseähnliche Prozesse gesehen hat. Belgardt<sup>10</sup> sah bei einigen seiner mit tuberkulösem Material verimpften Meerschweinchen „das Bild einer exquisiten, großknotigen Leberzirrhose“ sich entwickeln. Mikroskopisch fand er an einigen Stellen mehr oder weniger fibrös gewordenes Bindegewebe, an andern Stellen neugebildetes Granula-

<sup>1)</sup> Näheres siehe in der weiter unten ausführlich besprochenen Arbeit von S. Schönberg über „Leberzirrhose und Tuberkulose“<sup>101</sup>.

tionsgewebe, das sich durch strichweise Nekrose, Riesenzellenbildung und Anwesenheit von Tuberkelbazillen als tuberkulös dokumentierte.

Von grundlegender Bedeutung für die Frage der experimentellen Leberzirrhose auf tuberkulöser Basis aber sind die systematischen und umfangreichen Untersuchungen von Oskar Stoerk in Wien<sup>107</sup>. Es gelang diesem Autor, fast ausnahmslos bei jedem mit Tuberkelbazillen intraabdominal geimpften Meerschweinchen, insgesamt ca. 130, geradezu gesetzmäßig zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen, die er dann sehr eingehend studierte.

Die Veränderungen beginnen nach seinen Feststellungen im wesentlichen mit einer spezifischen Epitheloidzellenwucherung im Glissonschen Gewebe und an den letzten Portalverzweigungen. Es entstehen dadurch unregelmäßig begrenzte Knötchen, oft sogar „verzweigte Formationen“, welche die angrenzenden Leberzellbalken komprimieren, verschmälern und schließlich durch destruierendes Wachstum sogar zugrunde richten. Die Arterien und ihre nächste Umgebung bleiben frei; die Zufuhr des infizierenden Materials erfolgt also auf portalem Wege, hauptsächlich wohl aus Milz und Mesenterialdrüsen. Im weiteren Verlauf treten zwischen der an Zahl noch zunehmenden Epitheloidzelleneinlagerung in der Glissonschen Kapsel spindelige Formen vom Fibroblastentypus und schließlich auch Bindegewebsfasern auf. Diese letzteren entwickeln sich aus dem präexistenten Bindegewebe, und zwar zunächst an der Peripherie der Knötchen, dann aber oft auch in deren Zentrum, so daß fibröse Tuberkel entstehen, die sich in Spätstadien recht häufig finden. So bildet sich aus den Glissonschen Scheiden ein Granulationsgewebe, das späterhin eine zunehmende Kernverminderung und entsprechende Faservermehrung erfährt. Hierin treten zu gleicher Zeit Gallengangssprossen und präkapillare Gefäße auf. Auch eine entzündliche Rundzelleninfiltration in der Glissonschen Kapsel macht sich bemerkbar, doch scheint sie nicht in innigerem Zusammenhang mit der spezifischen Proliferation zu stehen, vielmehr häufig Hand in Hand mit allgemeiner (im Lumen der Lebergefäße erkennbarer) Leuko- und Lymphozytose des Blutbildes zu gehen. Die Zahl der Riesenzellen ist wechselnd. Durch Tuberkulisation von Gefäßwänden kommt es zu ausgedehnten Gefäßobliterationen und dadurch zur Bildung „sekundärer Nekrosen“, die schon makroskopisch als kleine bis linsengroße und selbst größere weißliche Stellen kenntlich sind. Zwar hat Stoerk außerdem noch echte, auf toxischer Basis und nicht infolge von Gefäßlosigkeit auftretende Verkäsungsnekrosen gesehen, jedoch keine der Bindegewebsbildung vorausgehende Nekrosen. Daher schließt er sich der Ansicht von R. Kretz<sup>69 70</sup> und andern Autoren, daß die Zirrhose auf einer primären Parenchymschädigung mit sekundärer Zwischengewebswucherung beruhe, welche letztere sich aus der entsprechenden räumlichen Möglichkeit ergibt, für seine experimentelle Zirrhose nicht an. Er nimmt vielmehr an, daß dem „spezifischen Chemismus, welcher die Epitheloidzellenbildung auslöst, auch eine das nichtspezifische Bindegewebswachstum hervorrufoende Komponente innewohnen muß (für welche sich etwa der alte Terminus des formativen Reizes verwenden ließe), welche

sowohl ein in den epitheloiden Herd eindringendes, wie auch ein denselben umgebendes Bindegewebswachstum zur Folge hat“. Außer der Leberzellbildung aus Gallengängen hat Stoerk an intraazinösen Leberzellen Regenerationerscheinungen beobachtet; er sieht auch in diesen wie in allen andern proliferativen Vorgängen an Epithel und Zwischengewebelementen gemeinsame Folgeerscheinungen des formativen Reizes, ohne daß zwischen ihnen ein kausales Abhängigkeitsverhältnis besteht. Stoerk unterscheidet drei Entwicklungsstadien seiner Zirrhose: Das erste Stadium ist charakterisiert durch die Knötchenruption und die mehr diffuse spezifische Gewebsneubildung im Glissonschen Bereiche mit nachfolgender Nekrosenbildung. Das zweite, chronische Stadium ist gekennzeichnet durch die Ausbildung des fibrösen Gewebes und das vorwiegend appositionelle Parenchymwachstum. Der Übergang des ersten zum zweiten Stadium ist identisch mit dem Verschwinden der Tuberkelbazillen bzw. ihrer Toxine; ein späterer Bazillenbefund ist wohl als Invasionsnachschieb zu deuten. Jetzt tritt der zirrhotische Charakter der Leber zutage und zugleich auch die Ähnlichkeit mit der menschlichen Zirrhose. Die typische granuläre Laënnecsche Zirrhose des Menschen mit ihren ringförmigen Anordnungen der Bindegewebsfasern kommt aber, wohl infolge einer Gattungsspezifität, bei Meerschweinchen nicht vor; es läßt sich also nur die hypertrophische oder Hanot-Toddsche Zirrhose mit der Meerschweinchenzirrhose in Parallele stellen. Im dritten Stadium, dem Endstadium, sind spezifische Elemente völlig verschwunden; an Stelle der nekrotischen Herde finden sich hier große Gallengangsprossungskomplexe in Form kompakter Massen dichtgelagerter Ästchen. Da man nach Stoerk bei der menschlichen Zirrhose noch keine Gallengangsadenome beobachtet hat, so scheint dieses Endstadium beim Menschen zu fehlen. Vielleicht spielt hierfür die Gattungsverschiedenheit eine Rolle, vielleicht auch ereilt den Menschen bereits vorher der tödliche Ausgang. Was nun die Tuberkelbazillen anbetrifft, so fand Stoerk sie am zahlreichsten im spezifischen Granulationsgewebe, weniger reichlich und inkonstant im Verkäsungsbereich, innerhalb des gesunden Parenchyms jedoch nur in der Nähe des tuberkulösen Gewebes. Das für den Übergang der akuten zum chronischen Stadium maßgebende Verschwinden der Bazillen hat nach Stoerk einen doppelten Grund, einmal nämlich in der antibakteriellen Organspezifität, wie sie bereits von Kockel<sup>68</sup> angedeutet und späterhin noch mehrfach von verschiedener Seite aus betont worden ist, und zweitens in der Abschwemmung der Bazillen durch das Blut. Stoerk ist der Ansicht, daß die Toxine in gleicher Weise auf das Gewebe einwirken können und offenbar auch zu einer Zeit noch einwirken, wo Tuberkelbazillen nicht mehr vorhanden sind. Auf Grund seiner Beobachtungen zweifelt Stoerk nicht daran, daß zu den verschiedenen Schädlichkeiten, welche die menschliche Leberzirrhose verursachen, auch die Tuberkulose gerechnet werden muß.

Zu ganz ähnlichen Resultaten tierexperimenteller Studien gelangt der Franzose Gougerot<sup>38 39</sup> im Jahre 1909. Schon im Jahre vorher hatte er sich mit der Frage der tuberkulösen Leberzirrhose beim Menschen in seiner umfangreichen Abhandlung



über „Bacillose non-folliculaire“, über die durch den Kochschen Bazillus veranlaßten nichtknötchenförmigen Reaktionen des Gewebes, beschäftigt. In dieser Arbeit legt er dar, daß der Tuberkelbazillus neben ausgesprochenen und angedeuteten Tuberkeln auch nicht-spezifisch erscheinende Veränderungen in Parenchym und Interstitium verursachen kann, die meist mit Knötcheneruptionen in andern Organen einhergehen, zuweilen aber den einzigen Autopsiebefund darstellen. Sie können in allen Organen und Geweben vorkommen und sind auf die lokale Wirkung der Bazillen und ihrer Toxine zurückzuführen. Auf diese Weise kann auch eine tuberkulöse Leberzirrhose entstehen, die alle möglichen Formen annehmen kann. Ihr sicherer tuberkulöser Charakter läßt sich durch den stets positiven Bazillenbefund beweisen; in Schnittpräparaten sind die Bazillen allerdings nur selten festzustellen, dagegen immer durch den Tierversuch. Gougerot ist sogar der Ansicht, daß diese „bacillose hépatique non-folliculaire“ ebenso häufig ist wie die gewöhnliche Lebertuberkulose. Um nun noch einen weiteren einwandfreien Beweis für die tuberkulöse Natur derartiger Zirrhosen zu haben, führte Gougerot eine Reihe von Tierexperimenten aus. An Meerschweinchen konnte er, ähnlich wie Stoerk, den allmählichen Entwicklungsgang beobachten, er sah alle Zwischenstufen von der einfachen Rundzelleninfiltration bis zur fertigen Sklerose und auch Übergänge zwischen den „cirrhoses folliculaires“ und „non-folliculaires“. Er wies auch Tuberkelbazillen im Zwischengewebe nach, allerdings nur spärlich, und stellte in 2 Fällen durch neuen Tierversuch die tuberkulöse Natur der unspezifisch erscheinenden Zirrhose sicher. Seines Erachtens kommen die Bazillen auf dem Blutwege in die Leber, am häufigsten durch die Pfortader, zuweilen durch die Arterie, selten auf dem Lymphwege. Die ersten Veränderungen liegen im Interstitium, doch üben die Tuberkelbazillen zu gleicher Zeit auch einen Reiz auf das Lebergewebe aus. So geht die parenchymatöse Hepatitis der interstitiellen parallel. Neue Gallengänge werden ebenfalls gebildet; auch die von Stoerk beschriebenen Gallengangsadenome sah Gougerot in einigen Fällen. In zweien seiner Fälle erhielt er Bilder, die denen der tuberkulösen Leberzirrhose des Menschen durchaus entsprachen; Gougerot spricht hier von einer „foie scléro-gras tuberculeux“. So hat Gougerot die Angaben Stoerks bestätigt und erweitert.

Einen weiteren Beitrag zur experimentellen tuberkulösen Leberzirrhose liefert C. E. Brandts<sup>18</sup>. Er erhielt bei seinen Meerschweinchen erst kleine Tuberkelknötchen in der Leber mit tinktoriell nachweisbaren Bazillen, dann Zellproliferationen und allmähliche Bindegewebsentwicklung und schließlich ausgesprochene Granularatrophie mit hochgradigem Umbau. Zoa<sup>116</sup> gelang es, eine diffuse interstitielle Tuberkulose der Leber beim Versuchstier zu erzeugen; er hält sie indes nicht für eine echte Zirrhose, da jegliche fibrilläre Bindegewebsproduktion fehlte und der Prozeß nie eine atrophische oder granuläre Phase aufwies. Costantini und Bottero<sup>25</sup> erhielten durch Einimpfung lebender Tuberkelbazillen direkt in das Leberparenchym meist keine spezifischen Läsionen, sondern einen lokalen Entzündungsprozeß, der gewöhnlich mit Bindegewebsbildung einherging und zur Entstehung sklerotischer Zonen führte.

Trotz dieser zahlreichen klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen sowie der vielen eingehenden tierexperimentellen Studien ist es immer noch nicht zu einer einheitlichen und allgemein anerkannten Auffassung der tuberkulösen Leberzirrhose gekommen. Ja, noch vor wenigen Jahren — 1908 — äußert sich Fr. G. A. Meyer<sup>85</sup> in seinen „Beiträgen zur pathologischen Anatomie der Leber“ aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses Dresden-Friedrichstadt im Anschluß an einen Fall von fraglicher tuberkulöser Leberzirrhose folgendermaßen: „Die Häufigkeit der Kombination von Tuberkulose und Zirrhose ist bekannt. Ihre gegenseitigen Beziehungen sind zweifelhaft; daß Tuberkulose für sich allein echte Zirrhose hervorrufen kann, ist unwahrscheinlich.“ Noch ablehnender verhält sich ein Jahr später Ulloa<sup>110</sup> auf Grund seiner Leberuntersuchungen bei tuberkulösen Individuen. Seines Erachtens kommt eine echte tuberkulöse Leberzirrhose überhaupt nicht vor.

Auch einige in den allerletzten Jahren erschienene Arbeiten haben kein klares Bild zu schaffen vermocht; sie haben vielmehr zum Teil recht widersprechende Ansichten gezeitigt und lassen sämtlich das eigentliche Wesen der tuberkulösen Leberzirrhose ungeklärt.

So spricht sich F. H. Lorentz<sup>81</sup> geradezu gegen eine tuberkulöse Leberzirrhose aus. Er beobachtete in der pathologisch-bakteriologischen Anstalt zu Charlottenburg unter 4337 Sektionen 111 Leberzirrhosen; dabei war 22mal vernarbte oder offene Tuberkulose vorhanden, und zwar war hiervon 6mal die Tuberkulose Nebenfund und die Zirrhose Hauptbefund der Obduktion, und 16mal stellte umgekehrt die Tuberkulose die Hauptdiagnose und die Zirrhose einen Nebenfund dar. Lorentz schließt hieraus auf ein relativ seltenes Zusammentreffen von Tuberkulose mit Zirrhose. Zur genaueren Orientierung über die etwaigen Beziehungen von Tuberkulose und Leberzirrhose unterzog er 100 Lebern von Personen, die an den verschiedensten Formen von Tuberkulose erkrankt waren, einer methodischen mikroskopischen Untersuchung. Dabei fand er in 8 Fällen eine Zirrhose, deren tuberkulöse Ätiologie er jedoch nicht anerkennen will; wir werden später darauf noch zurückkommen. In allen andern Fällen stellte er eine entzündliche Infiltration des interazinösen Gewebes sowie zahlreiche kleine und kleinste Knötchen fest. Dagegen waren die Azini selbst von dem ganzen Vorgang intakt gelassen worden, es fand also in keiner Weise ein Umbau der Leber statt. Von einer Zirrhose kann daher seines Erachtens keine Rede sein. Daher handelt es sich nach Lorentz beim Zusammentreffen von Zirrhose und Tuberkulose stets um eine zufällige Kombination zweier häufiger Erkrankungen; es könnte höchstens sein, daß Tuberkulose sekundär begünstigt wird. Der Satz Stoerks sei demnach durch Untersuchungen an Lebern tuberkulöser Menschen nicht gestützt. Lorentz geht sogar so weit, daß er keine der bisher beschriebenen menschlichen Zirrhosen auf tuberkulöser Basis gelten lassen will. „Es ist“, sagt er, „von klinischer sowie von anatomischer Seite bisher jeder Beweis in dieser Hinsicht ausgeblieben. Es fehlen einwandfreie Fälle, und die Statistik spricht nur dagegen. Ich warne darum die

Kliniker, weiterhin im Vertrauen auf falsch ausgelegte anatomische Befunde und Anschauungen ätiologische Momente von der Tuberkulose auf die Leberzirrhose konstruieren zu wollen.“

Zu völlig entgegengesetzter Ansicht gelangt S. Schönberg<sup>101</sup>, der in sehr fleißiger Arbeit unter ausführlicher Benutzung der Literatur, worauf ich besonders hinweise, systematische Untersuchungen über die Beziehungen von Tuberkulose zur Leberzirrhose an einem größeren Material des Hedingerschen Institutes zu Basel ausgeführt hat. Schönberg sucht darin folgende drei Fragen zu beantworten: 1. Bestehen in den Lebern tuberkulöser Individuen Prozesse, die alle Übergänge zeigen von einer geringen Bindegewebswucherung bis zur fertigen Zirrhose? 2. Gibt es sichere primärtuberkulöse Zirrhosen? 3. Wie verhalten sich die tuberkulösen Rinder in dieser Hinsicht?

Nach den erhaltenen Untersuchungsergebnissen teilt Schönberg sein Material in folgende 7 Gruppen ein: 1. Lebern mit ganz beginnenden zirrhotischen Prozessen bei Tuberkulose anderer Organe (17 Fälle), 2. Lebern mit vorgeschrittenen zirrhotischen Prozessen bei tuberkulösen Individuen (8 Fälle), 3. fertige Zirrhosen bei Tuberkulösen (13 Fälle), 4. Leberzirrhosen bei Individuen mit offener oder anatomisch geheilter Tuberkulose ohne nachweisliche Tuberkulose in der Leber (7 Fälle), 5. Leberzirrhosen ohne Nachweis von Tuberkulose in der Leber und in den übrigen Körperorganen (12 Fälle), 6. Leberzirrhosen mit Tuberkulose der Leber ohne oder mit ausgeheilter Körpertuberkulose (12 Fälle), 7. tuberkulöse Rinderlebern (5 Fälle). Von diesen 7 Gruppen enthält die 6. diejenigen Fälle, die den Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Leberzirrhose deutlich dartun. Teils handelt es sich um Individuen, die eine isolierte Tuberkulose der Leber zeigen mit verschiedenen Zirrhosestadien, teils ist Tuberkulose eines Organs vorhanden, sie ist aber alt oder ausgeheilt, während sich in der Leber neben zirrhotischen Veränderungen noch frische tuberkulöse Effloreszenzen zeigen. Die Feststellung der Tuberkulose geschah durch die Antiforminmethode und die histologische Untersuchung. Insgesamt ergab sich bei 30 von 42 sicheren Leberzirrhosen eine Kombination mit einer Körpertuberkulose irgendwelcher Lokalisation. Eine Alkoholanamnese fehlte hier vielfach vollkommen. Unter diesen Zirrhosen fanden sich sowohl rein atrophische als auch hypertrophische als auch gemischte Formen. Von sämtlichen Fällen gibt Schönberg in übersichtlicher Form die bei der Sektion erhobene anatomische Diagnose sowie eine kurze Beschreibung des makroskopischen und mikroskopischen Leberbefundes.

Die Ergebnisse seiner Arbeit faßt er in folgende Schlußsätze zusammen: Bei chronischer Körpertuberkulose kommen in der Leber alle Grade von Zirrhosen vor. Es gibt Leberzirrhosen, die als primär tuberkulöse Erkrankungen aufzufassen sind. Auch von den bei der Sektion sowie bei der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung in Hinsicht auf die Tuberkulose als negativ befundenen Fällen gehört ein Teil zu den auf tuberkulöser Basis entstehenden Zirrhosen. Beim tuberkulösen Rinde bestehen in der Leber vollständig analoge Verhältnisse in der Ausbildung

der Zirrhose. Im Einklang mit den menschlichen und den beim Rinde vorkommenden tuberkulösen Zirrhosen stehen auch die experimentellen Meerschweinchenzirrhosen.

Ungefähr gleichzeitig mit dieser Schönbergschen Arbeit erschien eine italienische Publikation von Dalessandro<sup>28</sup>. Auf Grund von Leichenuntersuchungen vertritt Dalessandro die Ansicht, daß durch chronisch-tuberkulöse Infektionen das Stützgewebe parenchymatöser Organe lädiert und zu mehr oder minder lebhafter Wucherung angeregt werden könne. Dadurch könne die tuberkulöse Infektion unter Umständen zu einer wahren und echten Zirrhose führen.

Die Beobachtungen Schönbergs und die von ihm daraus gezogenen Schlüsse sind ebenfalls nicht unwidersprochen geblieben. Kern und Gold<sup>62</sup> wenden sich gegen sie auf Grund eingehender histologischer Untersuchungen im Wiener pathologischen Institut. Die beiden Autoren sind durchaus nicht der Ansicht, daß die Laënnecsche Zirrhose in der Mehrzahl der Fälle auf eine Infektion mit Tuberkulose zurückzuführen sei, sie werden vielmehr in der Anschauung bestärkt, daß Leberzirrhosen auf tuberkulöser Grundlage nur sehr selten einwandfrei nachzuweisen, jedoch keineswegs grundsätzlich zu leugnen sind.

Zum Schluß seien hier noch zwei statistische Arbeiten erwähnt. Braun<sup>19</sup> bearbeitete 1908 50 Fälle von Leberzirrhose, welche im Laufe von 8 Jahren in der Hallenser medizinischen Klinik zur Beobachtung gelangten. In 6 von diesen Fällen bestand gleichzeitig eine Tuberkulose, meist eine chronische Lungenphthise. 5 davon kamen zur Sektion, wobei das gleichzeitige Vorhandensein von Tuberkulose und Leberzirrhose bestätigt wurde. Ob ein Zusammenhang der beiden Affektionen bestand, vermag Braun nicht zu entscheiden; über die mikroskopische Untersuchung wird nichts berichtet; Potatorium war in dreien dieser Fälle nachgewiesen. Ferner stellte Thiesen<sup>108</sup> im Jahre 1912 bei der Durchsicht des in der Straßburger medizinischen Klinik innerhalb der letzten zwei Dezennien beobachteten Gesamtmaterials von 28 000 Kranken 220 Fälle von atrophischer Leberzirrhose fest. Hierunter befanden sich 82 Sektionsfälle. Bei 21 derselben (18 Männer, 3 Frauen, zusammen 25,5%) wurde eine gleichzeitige Tuberkulose nachgewiesen. Bemerkenswert ist, daß bei den meisten dieser 21 Fälle daneben auch starkes Potatorium bekannt war. Thiesen zieht aus diesen Angaben keinerlei Schlüsse und berichtet auch nichts über etwaige histologische Befunde.

Aus alledem ergibt sich, wie auch Kern und Gold in der vorerwähnten Arbeit betonen, daß trotz der zahlreichen, zum Teil sehr genauen Arbeiten die Frage der tuberkulösen Leberzirrhose durchaus noch nicht gelöst ist. Es mangelt zwar nicht an Fällen, die das Auftreten der Zirrhose als vermutliche Folge einer Tuberkulose erscheinen lassen, doch fehlt bisher trotz der tierexperimentellen Studien immer noch eine sichere Vorstellung darüber, wie und warum überhaupt eine Infektion der Leber mit Tuberkelbazillen zum Bilde der chronisch-interstitiellen Hepatitis führen kann. Selbst die französischen Autoren haben, so groß auch ihr Verdienst um die Bereicherung der ein-

schlägigen Kasuistik ist, wobei sie allerdings durch Einführung allzu vieler neuer Namen eine gewisse Verwirrung in die ganze Zirrhosefrage gebracht haben, diese Verhältnisse keineswegs zu klären vermocht. Früher begnügte man sich eben damit, das Vorhandensein einer Körpertuberkulose beliebiger Lokalisation für eine etwaige Leberzirrhose anzuschuldigen. Hauptsächlich im letzten Jahrzehnt achtet man darauf, ob auch die Leber selbst tuberkulöse Zeichen erkennen läßt. Sichere histologische Zusammenhänge zwischen tuberkulösen und zirrhotischen Veränderungen innerhalb der menschlichen Leber sind aber bisher kaum beobachtet bzw. hervorgehoben worden. Solange das aber nicht der Fall ist, wird man auch keine klaren Vorstellungen über die Zusammenhänge beider Affektionen zueinander gewinnen können.

Ich hoffe nun, im folgenden gerade durch kritische Beleuchtung dieser Zusammenhänge die Zweifel an der Möglichkeit der Zirrhosenbildung auf tuberkulöser Basis beseitigen und das eigentliche Wesen der tuberkulösen Leberzirrhose klären zu können. Den Untersuchungen und Erörterungen möchte ich einen sehr lehrreichen und beweiskräftigen Fall zugrunde legen, der mir auch, dank der Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Geheimrat Professor Dr. M. B. Schmidt, die Veranlassung zu den vorliegenden Ausführungen gab.

Am 8. Mai 1915 kam im Leichenhause des hiesigen städtischen Friedhofs das tags zuvor verstorbene neunjährige Mädchen Emma Schr. mit der von der medizinischen Poliklinik (Professor L. R. Müller) gestellten Diagnose „Meningitis tuberculosa“ zur Sektion. Dabei konnte ich im wesentlichen folgenden Befund erheben:

Relativ großes, graziles Mädchen, in reduziertem Ernährungszustand, mit blaßgelber Hautfarbe.

Schädelhöhle: Dura mäßig gespannt; Gyri etwas abgeplattet; reichlicher, ganz leicht getrüübter Liquor an der Basis. Die weichen Häute der Konvexität unverändert, die der Basis ausgedehnt sulzig infiltriert, besonders um die Hirnstiele herum und in den Fossae Sylvii. In letzteren auch reichliche kleine Knötchen längs der Gefäße, an der sonstigen Basis nur hier und da ein sicher erkennbares Knötchen. In der Hirnsubstanz selbst keine Herde.

Im Abdomen einige Kubikzentimeter klarer Flüssigkeit. Peritoneum ohne Zeichen älterer oder frischerer tuberkulöser oder sonstiger Entzündung. Rechte Pleurahöhle trocken, unverändert.

Rechte Lunge frei, bis auf einige feste strangförmige Adhäsionen hinten und oben. In der Spitze in fast hühnereigroßem Bezirk reichliche verkäste Bronchopneumonien, eingebettet in ausgedehntes und derbes, schwieliges Gewebe. Im Unterlappen ein einzelner käsiger, bronchopneumonischer Herd und in seiner Umgebung, etwa keilförmig gegen die Lappenoberfläche zu, zahlreiche frischere, grauweiße Knötchen. Mittellappen ohne Befund.

Linke Lunge allseits mit der Wandung fest verwachsen, derart, daß beide Pleurablätter eine einheitliche dicke, derbe Platte mit eingelagerten feinen, käsigen Massen bilden; auch die Basis mit dem Zwerchfell durch kontinuierliche käsige Einlagerungen verbacken, die hier eine Dicke von 3 mm erreichen. Das Organ selbst im ganzen klein und etwas luftarm, indes im Innern keinerlei Herde, nur in der Spitze eine einzelne Gruppe traubenförmig beisammenstehender verkäsiger Bronchopneumonien ohne bindegewebige Umgebung.

Lungenhilusdrüsen beiderseits nicht sonderlich groß, auf dem Schnitt jedoch größtenteils käsig.

Herz und Perikard unverändert.

Im Larynx nichts von Tuberkulose. Im Ösophagus viel Speisebrei, in seiner Schleimhaut reichliche Lymphfollikel.

Milz nicht im geringsten vergrößert, ohne Änderung in Form und Konsistenz, dagegen leicht blaurötlich infolge stärkerer Blutfülle; keine Tuberkel erkennbar.

Nieren mit stärkerer Venenfüllung und etwas trüber Rinde, sonst unverändert. Nebennieren, Pankreas, Magen und Genitalien ohne Besonderheiten. Im Darm nichts von Tuberkulose. Mesenterialdrüsen bis walnußgroß, mit ausgedehnten Verkäsungen.

Leber: Das Organ erscheint leicht vergrößert. Die Oberfläche ist allseits granuliert, in der Weise, daß ziemlich dicht beisammenstehende flache Höcker bis zu Schuhnagelkopfgröße durch netzförmig zusammenhängende, dunkler gefärbte, seichte Einkerbungen voneinander getrennt sind. Beim Einschneiden ist ein Knirschen nirgends wahrzunehmen, man stößt kaum auf einen stärkeren Widerstand, als es bei der Leber gewöhnlich der Fall ist. Die Zeichnung der Schnittfläche entspricht ganz dem Bilde der Oberfläche. Analog den oberflächlichen Höckern finden sich hier über das ganze Organ verteilt kleine bis fast erbsengroße, nahezu buttergelbe, knotige Gebilde, die von einem aus weitaus dunklerem, fast rotem Gewebe bestehenden, teils dünneren, teils dickeren Netzwerk umspunnen sind. Die Abgrenzung der hellen Knoten ist im großen und ganzen ziemlich scharf, zumal sie über das Niveau der Schnittfläche leicht vorquellen, während umgekehrt das dunklere Zwischengewebe hier und da etwas zurücksinkt. Jedoch dringt das Zwischengewebe vielfach auch in Form mehr oder weniger feiner Septen in die helleren Partien ein und zerlegt sie in mehrere Einzelteile von ungleicher Größe. Tuberkel sind in der Leber nicht mit Sicherheit zu erkennen.

Anatomische Diagnose: Alte Spitzentuberkulose rechts, frischere Herde in rechtem Unterlappen und linker Spitze. Strangförmige Adhäsionen der rechten Lunge. Ausgedehnte käsige Pleuritis links. Verkäste Lungenhilus- und Mesenterialdrüsen. Laënnecsche Leberzirrhose mit Verfettung. Meningitis tuberculosa.

Um über den Charakter der Leberzirrhose Aufklärung zu erhalten, wird die mikroskopische Untersuchung<sup>1)</sup> ausgeführt. Diese bestätigt zunächst die nach dem makroskopischen Befund gestellte Diagnose einer Laënnecschen Zirrhose. Die dunkleren Zonen stellen das entzündlich neugebildete Zwischengewebe dar, die helleren Knoten erweisen sich als die ringförmig umschnürten Azini bzw. Pseudoazini mit ziemlich starker kompensatorischer Hypertrophie und Verfettung. Zugleich aber zeigt sich, daß der ganze Prozeß trotz seiner großen Ausdehnung noch verhältnismäßig jung sein muß. Wir sehen hier nämlich überall ein vorwiegend noch interlobulär lokalisiertes, an Rundzellen ungemein reiches, an Bindegewebsfasern noch sehr armes, jugendliches Granulationsgewebe. Nur an einzelnen Stellen, namentlich im zentralen Verlauf von besonders verbreiterten Partien, stellt es sich als ein nahezu ausgebildetes, aus längsverlaufenden Fasern bestehendes Bindegewebe dar; doch auch hier ist es noch relativ reich an Rundzellen und gestreckten, spindelligen, hellen Elementen, nirgends ist es ein straffes, derbes Narbengewebe, geschweige denn hyalin degeneriert. Elastische Fasern sind nur sehr spärlich vorhanden. Sie finden sich, abgesehen von den Gefäßwandungen, lediglich vereinzelt in deren nächster Umgebung sowie hier und da zwischen den wenigen reiferen Längsfasern eingelagert. Bei der Weigertschen Elastinfärbung erscheinen sie nicht so dunkelblau wie die in der Gefäßmedia gelegenen elastischen Fasern, vielmehr meist nur mattblau. Kleinere Blutgefäße sind in diesem Granulationsgewebe weniger reichlich anzutreffen, dagegen befinden sich die Gallengänge in ungemein starker Wucherung. Sie durchsetzen das gesamte entzündlich gebildete Gewebe in Form von schmalen, oft recht langen, mit ziemlich kleinen Epithelien ausgekleideten Kanälen, größtenteils ohne erkennbares

<sup>1)</sup> Es werden teils Gefrier-, teils Zelloidinschnitte verwandt und diese je nach dem beabsichtigten Zweck mit Hämatoxylin-Eosin, Alaun-Karmin, Sudan, Resorzin-Fuchsin nach Weigert, Ferrozyankali-Salzsäure, van Gieson-Gemisch sowie auf Tuberkelbazillen gefärbt.

Lumen. Oft verlaufen sie in gleicher Richtung wie die bindegewebigen Züge in größerer Zahl nebeneinander her, meist aber bilden sie ein lockeres Geflecht von gewundenen, geschlängelten und mehrfach verästelten Röhren.

Überall da, wo das ursprünglich interlobulär gelegene Granulationsgewebe einigermaßen verbreitert ist oder gar nahezu flächenhafte Ausdehnung angenommen hat, sind die angrenzenden Leberbälkchen und Zellen von ihm umwachsen und abgeschnürt. Sie sind der Atrophie und Degeneration anheimgefallen und erscheinen als kleine, kubische, vielfach auch mißgestaltete oder abgeplattete Gebilde, zum Teil enthalten sie auch fettige Einlagerungen, meist in Form kleinster Tröpfchen, seltener als große, fast den ganzen Zelleib ausfüllende Tropfen. Solche atrophierende und degenerierende Zellen finden sich einzeln oder reihenförmig oder in kleinen, unregelmäßigen Komplexen im Granulationsgewebe zerstreut, namentlich in dessen peripheren Partien, anscheinend ohne jeden Zusammenhang mit dem noch erhaltenen Lebergewebe.

Aber das letztere ist auch keineswegs unverändert. Es hat vielmehr den gegenteiligen Prozeß durchgemacht, den der vikariierenden Hypertrophie mit Einlagerung großtropfigen Infiltrationsfettes. So ist es zu den bereits erwähnten, verschieden großen, meist hirsekor- bis halberbsengroßen, hellen Knoten gekommen, die ziemlich gleichmäßig über das ganze Organ verteilt sind. Hier gehen die einzelnen Azini über ihre gewöhnliche Größe merklich hinaus. Die sonst so typische radiäre Anordnung der Zellbalken ist fast durchweg verloren gegangen; die Balken sind unregelmäßig gewunden, sie liegen ziemlich regellos nebeneinander und durcheinander, oft ist sogar von einer reihenförmigen Zellanordnung gar nichts mehr zu erkennen. Die Zentralvenen sind exzentrisch verlagert, noch häufiger fehlen sie ganz, namentlich da, wo das wuchernde Granulationsgewebe die interazinöse Bahn verläßt und beliebige segmentäre Teile der Leberläppchen abschneidet. Die einzelnen Zellen sind groß und blasig und enthalten größtenteils ganz dicktropfige Fetteinlagerungen, wodurch der plumpe, gut färbbare Kern beiseite gedrängt wird; nur relativ selten und zwar wohl lediglich am Rande dieser hypertrophischen Herde findet sich das intrazelluläre Fett in Form winziger feinsten Tröpfchen. Neben den fettigen Einlagerungen enthalten die Zellen vielfach auch etwas körniges und scholliges Gallenpigment.

Die Abgrenzung der kompensatorisch-hypertrophischen Parenchyminseln gegen das entzündlich neugebildete Gewebe tritt mikroskopisch weit weniger deutlich hervor, als es makroskopisch den Anschein hat. Überall schieben sich feinste Ausläufer des Granulationsgewebes zwischen die Leberzellen vor, wobei diese mehr oder weniger auseinandergedrängt und stellenweise atrophierend erscheinen. Wo es schon zur Bildung erkennbarer Bindegewebszüge gekommen ist, senden diese ebenfalls feine, kürzere oder auch längere Äste oder sogar ganze Strahlenbüschel, von Rundzellen begleitet, in die benachbarte Lebersubstanz hinein. Bis in die zentralen Partien der hypertrophischen, verfetteten Knoten ist der Prozeß allerdings nirgends vorgedrungen. Im peripheren Abschnitt derselben finden wir aber alle Übergänge von den atrophierenden und degenerierenden Zellen einerseits zu den hypertrophierenden, mit Infiltrationsfett angefüllten Zellen andererseits. Ein besonderer Eisengehalt des Organs ist nicht vorhanden. Nur einzelne Körnchen ohne bestimmte Lokalisation sind mit Hilfe der Berliner-Blau-Reaktion darstellbar.

Diese noch ziemlich frische, progrediente Leberzirrhose, die sich nach der bisherigen Beschreibung durch nichts von dem gewohnten Bild unterscheidet, erhält nun einen ganz besonderen Charakter durch ihre Kombination mit gewissen tuberkulösen Veränderungen. Es sind dies in erster Linie kleinste bis miliare Tuberkel, die ziemlich gleichmäßig über das ganze Organ verteilt sind. Ihre Zahl ist nicht gerade groß, doch finden sich in jedem mittelgroßen Schnitt etwa 1—2 Knötchen; zuweilen sind es auch wesentlich mehr, während umgekehrt hier und da auch völlig tuberkelfreie Schnitte zur Untersuchung gelangten, allerdings nur vereinzelt. Meist sind es runde, aus Lymphoid-, Epitheloid- und Langhansschen Riesenzellen bestehende Gebilde vom gewöhnlichen Bau. Vielfach sind die Rundzellen in weit überwiegender Menge vorhanden, in andern, selteneren Fällen herrschen fast ausschließlich die Epitheloidzellen vor. Deutlicher Kernschwund und fettige Degeneration des Knötchenzentrums sind häufig festzustellen. Selbst

eine ausgesprochene Verkäsung im Tuberkel gehört keineswegs zu den Seltenheiten; hierbei treten gewöhnlich auch die großen und kernreichen Riesenzellen in der Mehrzahl auf.

Alle diese Knötchen haben nun ganz bestimmte Lagebeziehungen zu dem jungen Granulationsgewebe. Fast durchweg sind sie in letzteres dicht eingebettet, namentlich da, wo das Granulationsgewebe im Schnitt mehr flächenhaft verbreitert erscheint, wie die Textfig. 1 es zeigt <sup>1)</sup>. Hier

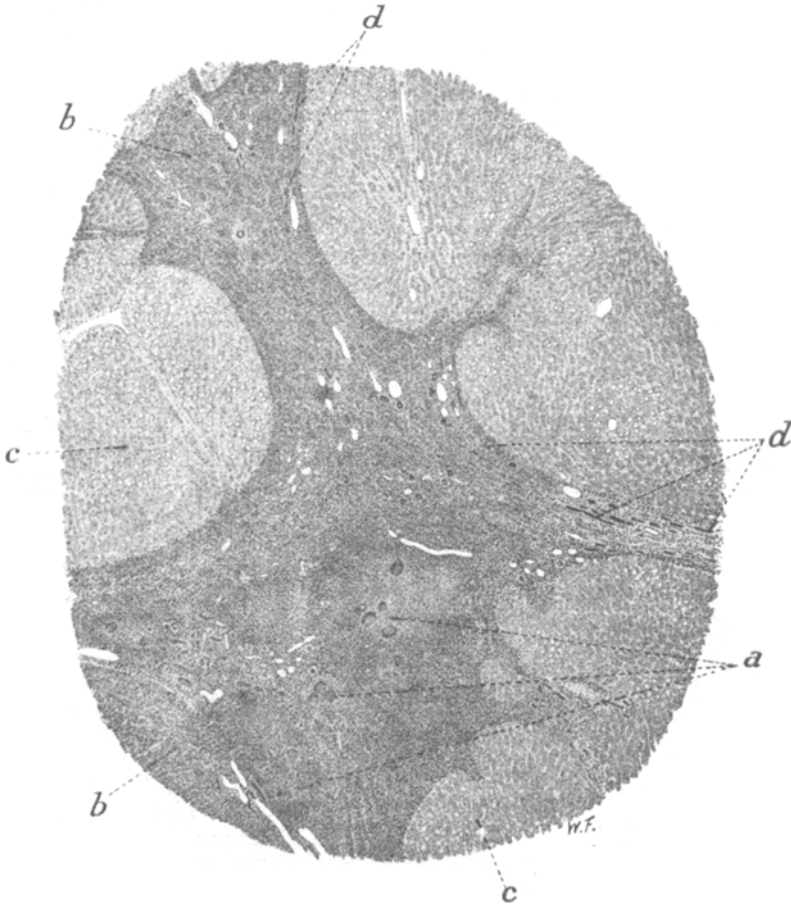


Fig. 1. Tuberkulöse Leberzirrhose. Vergr. 20/1.

*a* = tuberkulöses Granulationsgewebe; *b* = atrophierende Leberzellen im Bereich des Granulationsgewebes; *c* = kompensatorisch-hypertrophische Leberzellen, größtenteils mit Fettinfiltration; *d* = neugebildete Gallengänge.

liegen sie zuweilen sogar zu mehreren beisammen, hin und wieder konfluieren sie zu größeren Gebilden von unregelmäßiger Form. Eine scharfe Umgrenzung der Tuberkel ist nirgends vorhanden, vor allem keine bindegewebige Abkapselung. Es fließt vielmehr der periphere Lymphozytenwall der Knötchen in das rundzellenreiche Granulationsgewebe der Umgebung fast unmerklich über (siehe Textfig. 1, a). Nur die selteneren Epitheloidzellentuberkel heben sich einigermaßen scharf

<sup>1)</sup> Die Abbildungen wurden von Herrn Universitätszeichner W. Freytag nach mikroskopischen Präparaten angefertigt.



als helle runde Herde von der dunkleren Nachbarschaft ab. Soweit die Knötchen in bereits gebildetes Gewebe eingelagert sind — und es handelt sich dann in der Regel um ältere, verkäste Tuberkel —, vollzieht sich bei diesen der Übergang zum umgebenden Gewebe ebenfalls nur langsam und an den einzelnen Abschnitten ihrer Peripherie recht ungleichmäßig. Der Lymphozytenwall entsendet dabei nämlich nach außen zu verschiedenen große Ausläufer von Rundzellen, die sich in abnehmender Dichte nach und nach in das junge Bindegewebe verlieren. Auf diese Weise werden die Knötchen des öfteren zum Zentrum sternähnlicher Gebilde. Da, wo das interstitiell-entzündliche Gewebe erst relativ schmale Zonen bildet, sind die Tuberkel im allgemeinen spärlicher und offenbar auch jünger; zu einer Verkäsung ist es in ihnen kaum gekommen. Doch auch diese entsenden schon allseits in das umliegende Granulationsgewebe hinein feine, aus Rundzellen und zuweilen auch Epitheloidzellen bestehende Ausläufer, die an Zahl und Ausdehnung mit dem Alter der Knötchen zuzunehmen scheinen. Ab und zu stößt man beim Durchsuchen der Schnitte auf einzeln liegende, sehr winzige und offenbar noch ganz frische Tuberkelchen. Diese erwecken zunächst den Eindruck, als seien sie wahllos — allerdings in geringer Menge — über das ganze Organ verstreut, ohne, wie die bisherigen Knötchen, sich an das Granulationsgewebe und namentlich dessen breitesten Stellen zu halten. Bei genauerer Betrachtung macht sich aber auch an ihnen bereits mehr oder minder das Bestreben bemerkbar, analog den älteren Tuberkeln durch entsprechend feinere Ausläufer zelliger Elemente die Verbindung mit dem vorhandenen interstitiell-entzündlichen Gewebe auffallend rasch aufzunehmen. Dies tritt besonders markant überall dort hervor, wo die Knötchen im Leberparenchym eingelagert sind. Von einer derartigen Tuberkel-lokalisierung war bisher noch nicht die Rede; die vorher beschriebenen Knötchen lagen sämtlich innerhalb des Granulationsgewebes oder höchstens einmal in dessen Randpartien. In der Tat habe ich auch niemals ältere miliare Knötchen im Leberparenchym beobachten können. Die hier vorhandenen, im ganzen recht vereinzelt Knötchen sind stets ganz frische Gebilde ohne alle zentrale Degeneration; sie finden sich auch nur in den peripheren Abschnitten der Azini bzw. der kompensatorisch hypertrophischen Leberknoten. Die von ihnen ausstrahlenden Rundzellen schieben sich zwischen die ringsherum liegenden Leberzellen mehr oder weniger weit vor, wobei die Leberzellen entsprechend komprimiert werden und vielfach kleintropfige, fettige Entartung aufweisen. Besonders auffallend ist dabei die Erscheinung, daß die Ausläufer am reichlichsten und längsten auf der dem nächstgelegenen Granulationsgewebe zugewandten Seite vorhanden sind. In gleicher Weise zeigt das betreffende zirrhotische Gewebe seinerseits die Tendenz, durch kleine Verästelungen von sehr zellreichem Granulationsgewebe den Tuberkelausstrahlungen entgegenzuwachsen und sich mit ihnen zu vereinigen. So kommt es zur Bildung mehrerer schmaler Brücken zwischen den intraazinösen Knötchen und dem entzündlichen interazinösen Gewebe. Ein Vergleich verschiedener Bilder dieser Art zeigt, daß die Verbindungsbrücken um so reichlicher und um so breiter sind, je schmaler das zu durchdringende Parenchymstück und je älter und größer das betreffende Knötchen ist. Die dadurch umschlossenen und komprimierten Leberzellen verfallen wiederum der Degeneration. So tritt der an sich seltene intraazinöse Tuberkel stets auf dem kürzesten Wege in breite Verbindung mit dem jugendlich zirrhotischen Gewebe und zwar zweifellos in sehr kurzer Zeit; denn alle diese Vorgänge sind nur an relativ jungen Tuberkeln zu bemerken, während ältere Tuberkel bereits immer von Granulationsgewebe allseitig umgeben sind.

Aber nicht allein die beschriebenen echten gefäßlosen Knötchen sind es, welche dem entzündlichen Leberzwischen Gewebe einen spezifischen Charakter verleihen. Es imponiert vielmehr an den verschiedensten Stellen das neugebildete Gewebe an sich schon als ein ausgesprochen diffus-tuberkulöses Granulationsgewebe, das zwar gefäßarm, aber doch gefäßhaltig ist und in allem an die histologischen Bilder erinnert, wie wir sie etwa in der Umgebung tuberkulöser Fisteln konstant finden. Ganz besonders ist diese diffuse tuberkulöse Granulationsgewebsbildung, ebenso wie die Knötchenbildung, da zu treffen, wo der interstitielle Entzündungsprozeß, im Schnitt betrachtet, zu stark verbreiterten, fast flächenhaften Einlagerungen geführt hat. Ohne bestimmte Anordnung und Begrenzung sehen wir hier reichliche Epitheloidzellen regellos untermischt mit

Lymphozyten sowie mit einigen polynukleären Leukozyten und spärlichen Eosinophilen und Plasmazellen. Dazwischen finden wir, einzeln oder gehäuft, Riesenzellen von Langhanschem Typ, jedoch ohne Epitheloid- und Rundzellenring. Auch degenerierende und nekrotisierende Partien sind hier und da erkennbar; vereinzelt wurden sogar verkäsende Stellen von unregelmäßiger Form in der Nachbarschaft mehrerer sehr großer und kernreicher Riesenzellen beobachtet, ohne daß ein knötchenähnlicher Bau festzustellen wäre. Auch feinfaserige Bindegewebelemente finden sich zerstreut dazwischen. Da gleichzeitig noch einige kleine Blutgefäße und zahlreiche neugebildete Gallengänge überall vorhanden sind,

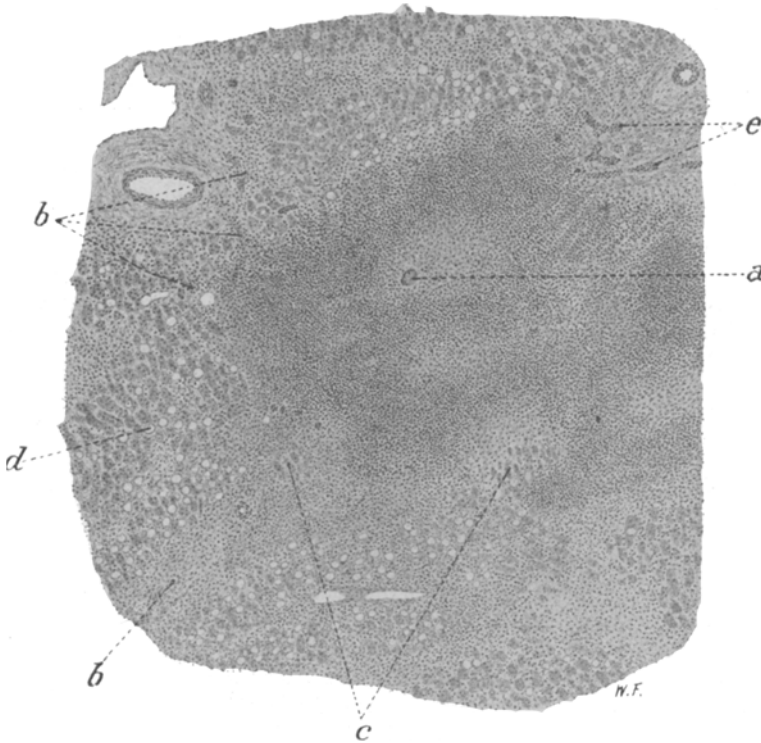


Fig. 2. Tuberkulöse Leberzirrhose. Vergr. 40/1.

Tuberkulöses Granulationsgewebe mit Langhansscher Riesenzelle (*a*), mit Ausstrahlungen in die Glissonsche Kapsel (*b*); die umschlossenen Leberzellen atrophierend (*c*), andere kompensatorisch hypertrophierend (*d*); bei *e* neugebildete Gallengänge.

so resultiert im Bereich des flächenhaften tuberkulösen Granulationsgewebes ein recht buntes und abwechslungsreiches Bild. Dies kann sich sogar auf recht ausgedehnte Gewebspartien erstrecken, deren Größe vereinzelt bis an die der ringförmig umschnürten Parenchyminseln herankommt. Stets aber bleibt der Prozeß auf das eingelagerte zirrhotische Gewebe beschränkt bzw. bildet, analog den Knötchen, das Zentrum eines in Entwicklung begriffenen, allseits sternförmig ausstrahlenden Granulationsgewebes, das mit dem bereits bestehenden wieder durch entsprechende Ausläufer in Verbindung tritt. Der Übergang zum einfachen, nicht-spezifischen Gewebe vollzieht sich auch hier ganz allmählich.

Ein solches tuberkulöses Granulationsgewebe sehen wir in Textfig. 2 wiedergegeben. Die flächenhafte diffuse Ausdehnung dieses frisch entzündlichen Gewebes, dessen spezifische Natur in dem Vorhandensein von Epitheloid- und Langhansschen Riesenzellen (bei *a*) seinen Ausdruck

findet, fällt zum Unterschied von dem gewohnten Bilde des ganz zirkumskripten gefäßlosen Tuberkels sofort ins Auge. Nach allen Richtungen strahlen kleine Ausläufer desselben, vorwiegend aus kleinen Rundzellen bestehend, aus, ganz besonders auf die Glissonsche Kapsel zu (bei b). Bemerkenswert ist die auffällige Tatsache, daß die im Bilde links oben befindliche Glissonsche Kapsel an sich noch völlig unverändert ist, aber von dem benachbarten Granulationsgewebsherd aus eben in den Entzündungsbereich mit einbezogen wird. Die umwucherten Leberzellen (bei e)

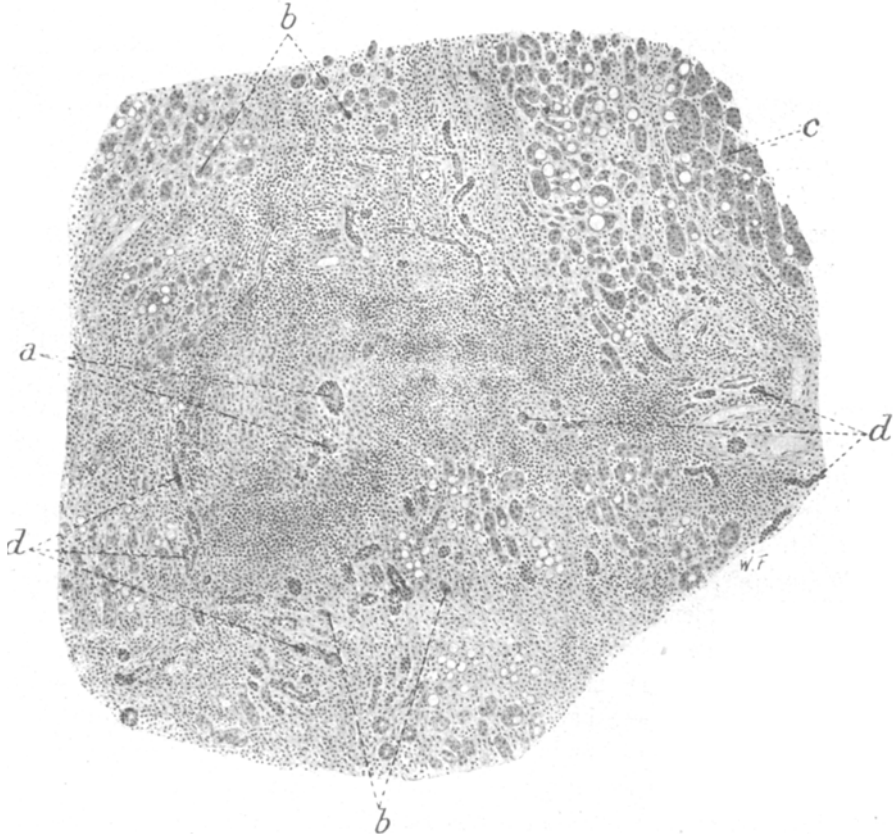


Fig. 3. Tuberkulöse Leberzirrhose. Vergr. 70/1.

Tuberkulöses Granulationsgewebe in diffuser Ausbreitung. Bei *a* Langhanssche Riesenzellen, bei *b* atrophierende Leberzellen im Bereich des Granulationsgewebes, bei *c* vikariierend-hypertrophische Leberzellen außerhalb desselben, bei *d* neugebildete Gallengänge im Granulationsgewebe.

sind als atrophierende Gebilde, die außerhalb desselben liegenden großenteils als hypertrophische und verfettete Zellen (bei d) zu erkennen. Auch neugebildete Gallengänge (bei e) sind im Granulationsgewebe bereits vorhanden.

Ähnlich ist es mit Textfig. 3, welche die gleichen Verhältnisse an einer anderen Stelle bei stärkerer Vergrößerung darstellt. Hier tritt die Atrophie der vom tuberkulösen Granulationsgewebe umwachsenen Zellen (bei b) noch deutlicher hervor. Die Zahl der neugebildeten Gallengänge (d) ist wesentlich größer als in der vorigen Abbildung. Die Ausstrahlungen, namentlich in die Glissonsche Kapsel hinein, sind wiederum leicht erkennbar.

Zwischen diesen diffusen spezifisch-entzündlichen Partien und den zirkumskripten spezifischen Granulomen, den Tuberkeln, finden wir alle Zwischenstufen. Es ist dies leicht verständlich, wenn man sich daran erinnert, daß ja die meisten Knötchen ohne scharfe Grenze, fast unmerklich, in das umgebende Gewebe überfließen und gar nicht so selten auch ihre runde Form und sogar ihre konzentrische Anordnung vermissen lassen. Auf diese Weise wird zuweilen die Entscheidung, ob echter Tuberkel oder diffuse spezifische Entzündung, recht schwierig. Rein quantitativ treten die sicheren Tuberkel gegenüber dem flächenhaften tuberkulösen Granulationsgewebe einschließlich der nahestehenden Übergangsformen sogar merklich zurück. Der Nachweis von Tuberkelbazillen gelang sowohl in den Knötchen wie auch im diffusen Granulationsgewebe, in letzterem allerdings erst nach längerem Suchen. Sie fanden sich namentlich am Rande von Verkäsungen. In dem übrigen zirrhotischen Gewebe, soweit es keinen spezifischen Charakter zeigt, konnten dagegen keine Bazillen festgestellt werden.

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe förderte nichts wesentlich Neues mehr zutage.

Fassen wir die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung kurz zusammen, so können wir feststellen: Es liegt hier eine ziemlich frische, noch lebhaft in Gang befindliche und progrediente atrophische oder Laënnecsche Leberzirrhose mit kompensatorischer knotiger Hypertrophie und starker Fettinfiltration vor und außerdem eine tuberkulöse Affektion des Organs, die makroskopisch nicht erkannt wurde.

Was zunächst die Zirrhose anlangt, so unterscheidet sich diese grobanatomisch in nichts Wesentlichem von dem gewohnten Bild einer Alkoholzirrhose, um so mehr als die dabei meist vorhandene großtropfige Verfettung hier ebenfalls stark ausgeprägt ist. Unwillkürlich könnte man dadurch zur Annahme eines vorausgegangenen Potatoriums, der häufigsten Ursache einer Zirrhose, auch für den vorliegenden Fall verleitet werden. Nun aber hat bei dem kindlichen Alter von 9 Jahren der Alkohol als etwaiges ätiologisches Moment schon von vornherein sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Die nachträglich bei den Eltern des Mädchens noch eingehend aufgenommene Anamnese hat auch nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür gegeben. Die betreffende Familie stand schon jahrelang in poliklinischer Behandlung, und nach den Beobachtungen der dortigen Kollegen ist der Gedanke eines jugendlichen Alkoholismus völlig von der Hand zu weisen. Für die sonstigen, weit selteneren toxischen Ursachen der Zirrhose, wie chronische Phosphorvergiftung, Bleivergiftung, Autointoxikation vom Magen-Darmkanal her usw., fehlt jeder Anhaltspunkt. Das Gleiche gilt für die im Gefolge von allgemeinen Infektionskrankheiten, z. B. Malaria, zuweilen auftretenden Zirrhosen. Auch eine Lues, für die auch sonst keinerlei Verdachtsgründe bestehen, ist nach dem makro- und mikroskopischen Befund auszuschließen. Ebenso fehlen Anomalien der Gallengänge.

So drängt sich uns schließlich bei dem Mangel einer andern Ätiologie mehr denn je die Frage auf, ob nicht etwa die tuberkulöse Infektion des Organismus und speziell der Leber für die Zirrhose verantwortlich zu machen ist. Das histologische Bild gibt uns Aufschluß hierüber.

Wie sich aus der obigen Beschreibung ergibt, handelt es sich hier in der Hauptsache nicht um die bekannten jungen submiliaren Tuberkel, wie sie fast konstant

bei einer irgendwo im Körper lokalisierten Tuberkulose in mehr oder minder großer Zahl in der Leber gefunden werden. Zwar sind auch einzelne derartige Gebilde, die erst sub finem in der Zirrhose sich entwickelt haben, beobachtet und oben erwähnt worden. In der weit überwiegenden Mehrzahl sind aber die tuberkulösen Veränderungen sehr viel früher entstanden. Meist sind es große, voll ausgebildete Tuberkel mit deutlicher zentraler Degeneration, vielfach sogar mit ausgesprochener Verkäsung. Hier und da sind sie bereits zu größeren verkäsenden Gebilden zusammengefloßen. Auch das diffus-tuberkulöse Granulationsgewebe zeigt bereits unverkennbare regressive Veränderungen und stellenweise recht gehäuftes Auftreten von besonders großen und kernreichen Langhansschen Riesenzellen. Nach alledem muß die Tuberkulose der Leber bereits ein gewisses Alter besitzen, das mindestens mehrere Wochen, vielleicht sogar Monate beträgt. Andererseits stellt das zirrhotische Gewebe ein ganz jugendliches und unausgebildetes, sehr zellreiches entzündliches Granulationsgewebe dar, das nur in einigen bestimmten, offenbar älteren Partien mehr in bindegewebigen Zügen angeordnet und gereifter erscheint. Von den sonst in den Zirrhosen so reichlichen elastischen Fasern ist hier so gut wie noch nichts zu bemerken. Nur vereinzelte Elastinfäden lassen sich zwischen den wenigen reiferen Längsfasern nachweisen; vielleicht sind sie erst eben frisch gebildet, da sie sich durch die Weigertsche Methode nur mattblau färben lassen. Somit spricht der histologische Charakter des interstitiell-entzündlichen Gewebes, obwohl es bereits in beträchtlicher Menge aufgetreten ist, zweifellos dafür, daß es ein erst relativ sehr junges, noch in der Entwicklung begriffenes Granulationsgewebe mit starker Tendenz zu rascher Weiterwucherung ist, und daß vermutlich seine Entwicklung erst verhältnismäßig kurze Zeit vor dem Tode eingesetzt hat. Soweit man hier überhaupt das Alter des Prozesses einschätzen kann und darf, besteht durchaus die Möglichkeit, ja sogar die Wahrscheinlichkeit, daß die Leberzirrhose mit der Tuberkulose gleichaltrig, das heißt mit ihr synchron, offenbar als Resultat ein und derselben Noxe, entstanden ist.

Diese Gleichzeitigkeit der Entstehung beider Affektionen ist aber sicher keine rein zufällige. Vielmehr weist auch hier wieder das histologische Bild unverkennbar auf die innigsten Beziehungen beider zueinander hin. Aus der obigen ausführlichen Beschreibung der mikroskopischen Befunde geht hervor, daß fast alle Tuberkel nur unscharf begrenzt sind und in direktem Zusammenhang mit dem interstitiell-entzündlichen Gewebe stehen, in das sie gewissermaßen überfließen, daß ferner jedes einzelne Knötchen gleichsam ein Zentrum für sich bildet, von dem aus die Entzündung interazinös weiterkriecht, um so schließlich durch Konfluenz ein geschlossenes Netzwerk durch die ganze Dicke des Organs hindurch zu bilden, daß endlich alle tuberkulösen Partien, seien es nun wirkliche gefäßlose Tuberkel oder diffuse spezifische gefäßhaltige Granulationsbezirke, von um so reichlicherem und gereifterem zirrhotischem Gewebe umgeben sind, je älter sie selbst erscheinen. Gerade diese letztgenannten diffusen tuberkulösen Veränderungen geben der jungen Zirrhose ein ganz charakteristisches Gepräge, das

meines Erachtens jeden Zweifel an der tuberkulösen Ätiologie derselben beseitigt und den etwaigen Einwand eines rein zufälligen Zusammentreffens zweier durchaus selbständiger Prozesse und erst recht den der spezifischen Sekundärinfektion einer primären unspezifischen Zirrhose widerlegt.

In gleichem Sinne spricht es auch, wenn die vereinzelt innerhalb des Parenchyms auftretenden, durchweg noch frischen Tuberkel bereits die ausgesprochenē Tendenz zeigen, feine periphere Granulationsausläufer zwischen die umgebenden Zellen auszustrahlen und vor allem möglichst rasch und auf dem kürzesten Wege mit dem nächstgelegenen Interstitium die Verbindung aufzunehmen. Also schon den jüngsten Tuberkeln kommt hier die Fähigkeit zu, interstitielle Wucherungen zu veranlassen, die sich bei den älteren in gesteigertem Maße findet. So erklärt sich eben die Eigenart der vorliegenden Lebertuberkulose, weit weniger in Form eng umschriebener kleiner Knötchen als in unregelmäßig gestalteten Herden und sogar in Form einer recht ausgedehnten, diffusen spezifischen Entzündung aufzutreten. Ein großer Teil des Granulationsgewebes wird dabei begreiflicherweise den spezifischen Charakter vermissen lassen und sich so histologisch in nichts von einer Zirrhose mit andersartiger Genese unterscheiden. Der gesamte Charakter desselben bleibt aber dadurch ebenso unbeeinflusst, wie es beispielsweise für das in der Umgebung von tuberkulösen Analfisteln befindliche entzündliche Granulationsgewebe der Fall ist, bei dem ja ebenfalls an gewissen Stellen die tuberkulöse Natur verborgen bleiben kann.

Die Entstehung der vorliegenden Leberzirrhose und die Deutung des ganzen Falles würde demnach folgende sein:

Es bestanden in dem kindlichen Organismus bereits mehrfache ältere tuberkulöse Herde; dabei mag unerörtert bleiben, ob die älteste tuberkulöse Affektion in den Mesenterialdrüsen oder den Lungenhilusdrüsen oder der linken Pleura oder der rechten Lunge zu suchen ist. Jedenfalls ist nun von irgendeinem der genannten Herde aus zweifellos ein Einbruch von Bazillen in die Blutbahn erfolgt, wodurch es zur frischen tuberkulösen Basalmeningitis und somit zum tödlichen Ausgang kam. Während aber diese Metastasierung erst von etwa 2- bis 3-wöchiger Dauer sein kann, muß schon längere Zeit vorher einmal eine wohl auf die Leber lokalisiert gebliebene Aussaat von Kochschen Bazillen stattgefunden haben. Man wird nicht fehlgehen, wenn man als hierfür in Betracht kommende Quelle die verkästen Mesenterialdrüsen anschuldigt, zumal die übrigen Bauchorgane einschließlich des Darmes sich als frei von älteren oder frischeren spezifischen Veränderungen erwiesen. Die von hier mit dem Pfortaderblut in die Leber verschleppten Bazillen riefen vom Bereich der Glissonschen Kapsel aus, an zahllosen Punkten innerhalb des Organs wohl synchron beginnend, die Bildung eines rasch diffus werdenden tuberkulösen Granulationsgewebes mit hier und da eingelagerten, von dem umgebenden entzündlichen Gewebe kaum abtrennbaren, aber sonst typischen Tuberkeln hervor. Das so entstandene spezifische Granulationsgewebe folgte in rascher Weiterverbreitung vor allem den interazinösen Bahnen, während

gleichzeitig das Parenchym infolge zunehmender Kompression und mangelhafter werdender Ernährung regressiven Prozessen anheimfiel, das restierende Gewebe aber, soweit es noch nicht von dem weiterwachsenden entzündlichen Gewebe bedroht war, umgekehrt kompensatorisch hypertrophierte. Mit dem allmählichen Reiferwerden des entzündlichen Bindegewebes ging auch dessen Schrumpfung Hand in Hand, die allerdings hier nur mäßige Grade erreichte, entsprechend der relativ kurzen Dauer des ganzen Prozesses. So hatte sich bis zum Augenblicke des Todes ein Krankheitsbild in der Leber entwickelt, das sich bei makroskopischer Betrachtung in nichts von einer auf alkoholischer Basis entstandenen, noch ziemlich frischen annulären Laënnec'schen Zirrhose unterschied, und das auch histologisch im wesentlichen nur durch den tuberkulösen Charakter seine Sonderstellung dokumentierte. Die starke Fettinfiltration, die den Parenchyminseln den vorwiegend gelblichen Farbton verlieh, hatte wohl schon vor der Zirrhose bestanden. Die Verfettung der Leber stellt ja bei älterer Lungentuberkulose, selbst wenn sie ohne Kavernen einhergeht, im Gegensatz zu dem allgemeinen Fettschwund des sonstigen Organismus gar nichts Ungewöhnliches dar; sie ist im vorliegenden Falle auch die wesentlichste Ursache der leichten Vergrößerung des Organs, obwohl wir es eigentlich mit der „atrophischen“ Form der Zirrhose, bei allerdings geringer Bindegewebs-schrumpfung, zu tun haben. Das Charakteristische unseres Falles ist also, um es nochmals ausdrücklich zu betonen, das Vorhandensein eines ganz diffusen tuberkulösen Granulationsgewebes, wodurch die ätiologische Bedeutung der Tuberkulose für die vorliegende Leberzirrhose besonders markant dargetan wird.

In der bisherigen Literatur habe ich derartige Bilder so gut wie nirgends beschrieben gefunden. Überhaupt enthalten die meisten kasuistischen Arbeiten keinerlei oder doch nur recht spärliche Angaben über histologische Befunde, und unter diesen keine, die den hier mitgeteilten vergleichbar wären. Nur A. Fraenkel<sup>33</sup> gibt in seinem vorzüglich beobachteten Falle, der einen 43jährigen Zimmermann mit kavernöser Lungenphthise und ulzeröser Larynx- und Darmtuberkulose betrifft, eine ausführliche mikroskopische Beschreibung, die in mancherlei Hinsicht eine auffallende Übereinstimmung mit dem unsrigen zeigt.

Die Leber bot in dem Falle Fraenkels bei der Sektion einen Anblick, der „dem einer in den ersten Stadien befindlichen interstitiellen Hepatitis ähnlich“ war; in ihr konnte man „bereits mit bloßem Auge eine große Menge miliärer und submiliärer Knötchen“ konstatieren. Hierüber ist aus seiner ausführlichen mikroskopischen Beschreibung noch folgendes zu entnehmen: „Von besonderem Interesse war, daß die miliären Knötchen, welche insgesamt weniger den epitheloiden als den fibrösen Charakter an sich trugen, vielfach in direktem Zusammenhang mit der kleinzelligen Infiltration standen. Teils lehnten sie sich an die Kernanhäufungen in der Glissonschen Scheide dicht an, indem sie gewissermaßen aus den freien Rändern der Scheide herauszuwachsen schienen, teils zeigten sie sich, wenn sie in den interazinösen Räumen lagen, auf weite Strecken von dem dort angehäuften granulationsartigen Gewebe umgeben. Eine Anzahl von ihnen endlich

hatte ihren Sitz frei und ohne jegliche Verbindung mit der übrigen Neubildung inmitten der Azini. Die meisten enthielten 2 bis 3 Riesenzellen“. Fraenkel zieht aus seinem Falle den Schluß, daß „ein Zweifel an der wirklich tuberkulösen Natur der Hepatitis kaum bestehen kann“, da nicht bloß die anamnesticen Angaben des jeden abnormen Genuß von Spirituosen in Abrede stellenden Patienten hierfür sprechen, sondern auch der anatomische Leberbefund auf eine enge Beziehung der entzündlichen Veränderungen zu der gleichzeitig vorhandenen Tuberkeleruption deutet. „Ganz besonders“, sagt Fraenkel, „scheint mir hierbei der Umstand ins Gewicht zu fallen, daß die interstitielle Entzündung den Charakter eines verhältnismäßig frischen Prozesses an sich trug. Fast an allen Punkten präsentierten sie sich als Infiltration sowohl des Bindegewebes der Glissonschen Kapsel wie der interazinösen Räume mit kleinen Rundzellen, wodurch das Ganze eine gewisse Ähnlichkeit mit entzündlichem Granulationsgewebe erhielt. Die Tuberkel selbst aber lagen zu nicht geringem Teil mitten in diesem Gewebe oder schienen wenigstens gleichsam aus demselben herausgewachsen zu sein, so daß der Zusammenhang zwischen beiden unverkennbar war. Ja, an manchen Stellen der kleinzelligen Anhäufung war es oft schwer zu entscheiden, inwieweit die gruppenweise beieinander liegenden Massen lymphoider Elemente wirklichen Tuberkeln oder einfach entzündlichen Ablagerungen entsprachen.“ Im Anschluß an diese Beobachtung untersuchte Fraenkel noch eine ganze Anzahl von tuberkulösen Lebern, die weder klinisch noch pathologisch-anatomisch einen besonderen Befund darboten. In einigen dieser Fälle gelang es ihm denn auch, mit Hilfe des Mikroskops die ersten Anfänge eines entzündlichen Prozesses am interstitiellen Gewebe nachzuweisen, indem teils um die portalen Gefäße an der Peripherie der Azini, teils um das Lumen der Zentralvene sich Anhäufungen von lymphoiden Elementen fanden. Ihre Ausbreitung war eine so diffuse, daß es sich nicht um eine Verwechslung mit Miliartuberkeln handeln konnte.

Merkwürdigerweise scheinen diese trefflichen Feststellungen Fraenkels in einer sehr langen Reihe von Jahren keinerlei Beachtung und Bestätigung gefunden zu haben. Erst die neueren Arbeiten über tuberkulöse Leberzirrhose enthalten vielfach auch genauere mikroskopische Angaben. Wenn dabei aber von französischer Seite besonderes Gewicht auf den Nachweis von Tuberkelbazillen gelegt worden ist, so ist hierbei leider immer wieder übersehen worden, daß ihr Nachweis für den tuberkulösen Charakter der Zirrhose weit weniger beweisend ist als der histologische Befund.

In dem von Isaac<sup>55</sup> 1908 aus dem Hedingerschen Institut mitgeteilten Fall, der einen 45jährigen Schutzmann mit dem klinischen Krankheitsbild einer Hanotschen Zirrhose betraf, bestätigte die Sektion die Diagnose, legte zugleich aber die tuberkulöse Ätiologie derselben klar. Mikroskopisch fanden sich nämlich in der Leber neben frischen Veränderungen in Form einer ausgedehnten Lymphozyteninfiltration und älteren, mehr zirrhotischen Stellen, zwischen denen alle Übergänge bestanden, auch „sehr reichlich lymphozytäre Knötchen und typische



Tuberkel mit ausgedehnter Verkäsung und Langhansschen Riesenzellen“. In den mehr zirrhotischen Stellen machte sich ein Übergang der Tuberkel in fibröse Knötchen bemerkbar. Nach der ganzen Lage des Falles hält Isaac diese Leberaffektion für eine primäre Tuberkulose der Leber, die den übrigen tuberkulösen Organveränderungen vorausgegangen sein müsse. Diese tuberkulöse Lebererkrankung habe dann zum Bilde der interstitiellen Hepatitis geführt; daß es sich nicht etwa um eine Tuberkulose handle, die sich in einer schon zirrhotischen Leber als einem *Locus minoris resistentiae* angesiedelt habe, gehe aus den Übergangsbildern von frischen entzündlichen Veränderungen zu indurativen Prozessen eindeutig hervor.

Hertz<sup>46</sup>, Jagić<sup>58</sup> und einige andere der bereits erwähnten Autoren bringen ebenfalls mikroskopische Befunde, doch machen sie keinerlei Angaben über irgendwelche Beziehungen der Tuberkel zu dem entzündlichen Gewebe; sie verzeichnen lediglich das Vorhandensein der Knötchen.

Von den 8 Fällen von Lorentz<sup>81</sup> kann auf Grund der makroskopischen Untersuchung für 2 derselben „als zweifelsfrei gelten, daß die Zirrhose die zeitlich jüngere Erkrankung ist“. Übereinstimmend fand sich dabei folgendes: starke Infiltration des interazinösen Bindegewebes mit Vermehrung und Verdickung desselben, Wucherung und Sprossung von Gallengängen mit ausknospenden Azinispossen; Abschnürung und Umgestaltung der Azini in mäßigem Grade; zentrale Stauung und, besonders in einem Falle, starke periphere Verfettung der Azini; Tuberkelknötchen fast ausschließlich im interazinösen Gewebe verteilt“. Eigentümlicherweise lehnt Lorentz aber auch in diesen beiden Fällen die Diagnose einer tuberkulösen Leberzirrhose ohne weiteres ab, da Zwischenstufen zwischen den interstitiell-tuberkulösen und den zirrhotischen Veränderungen bisher nicht gefunden seien.

Schönberg<sup>101</sup> hat jedem einzelnen seiner 69 Fälle von menschlicher Zirrhose einen kurzen histologischen Befund beigelegt. Für einen Teil seiner Fälle hebt er auch mehr oder weniger deutlich hervor, daß die Peripherie der Knötchen in das umgebende Granulations- oder Bindegewebe überfließe, und zwar für 18 Fälle (Fall 1, 5, 10, 12, 13, 21, 23, 24, 25, 27, 35, 36, 37, 59, 62, 65, 67, 68). In 19 der 69 Fälle (39—57 inkl.) ließ die Leber jegliche Zeichen einer Tuberkulose vermissen; in den übrigen 32 fanden sich zwar mehr oder weniger reichlich Tuberkel, doch fehlen die Angaben eines etwaigen Zusammenhanges derselben mit der interstitiellen Hepatitis.

In der Arbeit von Kern und Gold<sup>62</sup> findet sich noch die kurze Beschreibung und auch Abbildung eines bemerkenswerten Falles, der allem Anschein nach als tuberkulöse Leberzirrhose bezeichnet werden muß, ohne daß indes die Verff. ihm diese Diagnose beilegen oder sonstwie ihn kritisch verwerfen. Es handelt sich um eine Leber — Angaben über das betreffende Individuum sowie sonstige Organbefunde fehlen in der Mitteilung —, welche zahlreiche isolierte und konfluierende überwiegend Epitheloidzellentuberkel enthält, die zum Teil bereits durch eine deutliche Bindegewebsschicht abgetrennt waren. „In der Umgebung der Tuberkel und

ebenso an Stellen, die im Schnitt kein spezifisches Granulationsgewebe enthielten, war das Bindegewebe der Glissonschen Kapsel stark vermehrt, von Rundzellen durchsetzt und strahlte in sehr ausgiebigem Maße auch in die Azini ein, in der Weise, daß oftmals ein bis zwei Leberzellen oder kleine Gruppen von solchen isoliert wurden. Gegenüber der Bindegewebsvermehrung trat die Gallengangsvermehrung relativ in den Hintergrund, wenngleich dieselbe deutlich ausgeprägt war und unverkennbare Übergänge in Leberzellen aufwies. Auch ein zweifelloser Umbau des Parenchyms war vorhanden.“ Aus der Abbildung ist zu entnehmen, daß die Tuberkel teils im Bereich der entzündlichen Bindegewebswucherung liegen, teils außerhalb derselben, dann aber mit ihr durch breite Bindegewebszüge in Verbindung treten. Beachtenswert erscheint mir auch die aus der Zeichnung ersichtliche, von den Verff. aber nicht eigens betonte Tatsache zu sein, daß das im zirrhotischen Gewebe dargestellte Knötchen überall unregelmäßige Form und verwaschene Grenzen hat, so daß es gewissermaßen in die Umgebung überfließt, ähnlich den in unserem Fall erhobenen Befunden.

Somit finden wir in den bisherigen Literaturangaben nur verhältnismäßig selten einen Hinweis auf den histologischen Zusammenhang der tuberkulösen Leberveränderungen mit den zirrhotischen. Am klarsten kommen diese engen Beziehungen noch in den Fällen von Fraenkel und Isaac zum Ausdruck. Gerade die ausführliche und ausgezeichnete Schilderung Fraenkels ergibt eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem von uns beobachteten Falle. Eine ganz diffuse spezifische Granulationsgewebsbildung, wie wir sie neben den zirkumskripten Tuberkeln feststellten, wird aber weder von Fraenkel noch von einem andern Autor erwähnt. Dadurch wird der hier beschriebene Fall aus dem Rahmen der bisherigen Beobachtungen herausgehoben. Wir haben ein Kriterium der tuberkulösen Leberzirrhose feststellen können, durch welches jeglicher Zweifel an der Möglichkeit einer Leberzirrhosebildung auf rein tuberkulöser Basis beseitigt zu sein scheint.

Aus dem Gesagten ergibt sich nun ohne weiteres die Forderung, daß alle fraglichen tuberkulösen Leberzirrhosen unbedingt einer mikroskopischen Untersuchung bedürfen, da ganz allein durch die Feststellung der histologischen Zusammenhänge beider Affektionen die Diagnose gesichert werden kann.

Wie unentbehrlich die mikroskopische Klärung zur Vermeidung von Fehldiagnosen ist, mögen folgende beiden, ebenfalls in unserem Institut beobachteten Fälle erläutern:

1. Fall: Inst. Sekt. Nr. 164, 11. 5. 1916, Regine L., 87 Jahre alt.

Anatomische Diagnose: Zustand nach Herniektomie und Reposition einer eingeklemmten rechtsseitigen Schenkelhernie; Darmperforation an der Inkarzerationsstelle mit Kotaustritt in die Bauchhöhle, diffuse eitrige Peritonitis. Braune Atrophie des Herzens; chronische Mitralkarditis mit leichter Stenosierung; mäßige Dilatation des linken Vorhofs. Seniles Emphysem und Ödem beider Lungen. Atrophische Leberzirrhose mit Tuberkulose. Chronischer Milztumor. Chronische Gastritis. Lipomatosis pancreatis. Struma nodosa petrificata.

Die Leber ist deutlich verkleinert, verschwindet völlig unter dem Rippenbogen, ihre Ränder

sind zugespitzt. Die Oberfläche zeigt allseits ungleichmäßige flache Höckerbildung bis Linsengröße. Der linke Lappen ist stärker geschrumpft und granuliert als der rechte. Die Kapsel ist durch Zucker-  
gußauflagerungen größtenteils verdickt. Das ganze Organ ist von mittlerer Konsistenz, ein Knirschen ist beim Einschneiden nicht feststellbar. Die Schnittfläche entspricht dem Bilde der Oberfläche: überall stecknadelkopf- bis fast erbsengroße, etwas gelbliche Parenchyminseln, von zurückstehenden, blaßgrauen, meist schmalen Zügen umschnürt, die anscheinend bindegewebshaltig, indes nicht von derber Konsistenz sind. Im ganzen unterscheidet sich die Leber von der typischen Granularatrophie lediglich dadurch, daß die einzelnen Inseln durchweg eine sehr unregelmäßige Gestalt an Stelle der sonst meist mehr oder weniger abgerundeten, kugelähnlichen Form aufweisen, und daß ferner das umhüllende Netzwerk trotz des offenbar starken Leberumbaus auffallend bindegewebsarm erscheint. Außerdem sind auf der Schnittfläche hier und da kleine, rundliche, scharf umschriebene Herde mit gelbweiß verfärbter Peripherie und grüngelbem Zentrum, zweifellos verkäsende Gallengangstuberkel, sichtbar. Sonstige Tuberkel sind nicht sicher zu erkennen bzw. von den kleineren Parenchymknötchen nicht zu unterscheiden. Die Gallengänge sind frei. Die Gallenblase ist klein, fast leer; nur wenige hellbräunliche Tropfen finden sich darin. Ihre Schleimhaut enthält einige kleine Ekchymosen, ist im übrigen aber unverändert.

Die mikroskopische Untersuchung bringt das überraschende Ergebnis, daß die Annahme einer atrophischen Leberzirrhose sich nicht bestätigt. Die schmalen, meist ringförmigen Züge bestehen nämlich nicht aus Bindegewebe mit Rundzelleninfiltration und neugebildeten Gallengängen, sondern lediglich aus reihenförmig angeordneten, atrophierenden und namentlich verschmälerten Leberzellen, während die mittleren und vor allem die größeren Inseln aus auffallend geblähten, stark hypertrophierten Zellen sich zusammensetzen, die fast durchweg regellos nebeneinander liegen und nur selten noch eine Balkenanordnung erkennen lassen. Die kleineren, knötchenförmigen Inseln bauen sich ebenfalls wie die längsverlaufenden Züge aus atrophischen Zellgebilden auf und stellen zum Teil wohl Querschnitte derselben dar. Die regelmäßige Azinusstruktur ist fast nirgends mehr erkennbar. Die Kapillaren sind überall erheblich erweitert; wo noch einigermaßen die Struktur angedeutet ist, findet sich das Bild stärkster Stauungsatrophie. Fett ist nur ganz spärlich vorhanden und zwar in Form einzelner dicker Tropfen im Innern von geblähten Zellen und hier und da als feinste Tröpfchen in den atrophischen Zellen. Dagegen findet sich ziemlich viel eisenhaltiges körniges Pigment in allen Zellarten, ohne wesentlichen Unterschied. Die Kupfferschen Sternzellen sind auffallend groß und intensiv färbbar. Die Glissonsche Kapsel ist vielfach verbreitert, sie zeigt auch mehrfache Rundzelleninfiltrate, aber darüber hinaus ist weder eine Bindegewebswucherung noch eine diffuse Rundzellenanhäufung festzustellen. Nur von dem stark verdickten äußeren Kapselüberzug aus erstrecken sich reichliche bindegewebige Ausläufer in das Organ hinein und bewirken hier eine gewisse Ähnlichkeit mit echter Zirrhose, indes bleiben auch diese Veränderungen auf die allerperiphersten Abschnitte beschränkt. Neugebildete Gallengänge finden sich so gut wie nirgends.

Die vermuteten Gallengangstuberkel erweisen sich wirklich als solche. Ihr völlig verkästes Zentrum ist mit reichlichem Gallenpigment durchsetzt und teilweise bröcklig zerfallen. Außerdem zeigt aber das mikroskopische Bild noch ziemlich zahlreiche Tuberkel ohne Zusammenhang mit den größeren Gallengängen. Es sind dies submiliare oder miliare oder auch übermiliare Knötchen, die anscheinend wahllos über das Parenchym verstreut sind. Während die kleineren der Tuberkel offenbar noch ziemlich jung sind und keinerlei Sonderheiten zeigen, lassen die größeren von ihnen gewisse Eigentümlichkeiten erkennen. Ihre mittleren Partien werden in ausgedehntem Maße von hyalinem Käse gebildet. Um diesen herum findet sich nur ein schmaler Saum noch erhaltener Zellen: wenig Rundzellen, vereinzelte Epitheloidzellen und ganz unverhältnismäßig viele und große Riesenzellen vom Langhansschen Typ. Gegen das umgebende Gewebe besteht eine sehr scharfe Trennung. Vielfach ist es sogar zur Ausbildung einer partiellen oder totalen bindegewebigen Hülle gekommen, zum mindesten ist eine Tendenz zur Abkapselung bemerkbar. Am auffälligsten aber ist, daß weder diese noch die kleineren Tuberkel irgendeine Beziehung zu der geringen

Rundzelleninfiltration der Glissonschen Kapsel haben. Die meisten Knötchen liegen im Parenchym selbst, und zwar sowohl in atrophischen wie in hypertrophischen Partien; nur wenige Knötchen liegen im Bereich der Glissonschen Kapsel, und diese sind ebenso scharf umgrenzt und frei von rundzelligen Ausläufern wie die im Parenchym befindlichen.

Der hier beschriebene Fall mutete also bei der Sektion als atrophische Leberzirrhose mit eingelagerten käsigen Tuberkeln an. Man hätte daher geneigt sein können, wie es von früheren Autoren auch leider häufig geschehen ist, ohne weiteres einen kausalen Zusammenhang zwischen beiden Affektionen anzunehmen und das Ganze als tuberkulöse Leberzirrhose zu deuten, dies um so mehr, als im übrigen Körper eine Tuberkulose sich nicht hat feststellen lassen, so daß an eine primäre, zur Zirrhose führende Lebertuberkulose zu denken wäre. Die mikroskopische Untersuchung hat auch in diesem Falle wieder Klarheit gebracht und zwar in einem dem erstgeschilderten Falle entgegengesetzten Sinne, indem ein Zusammenhang der vermuteten Zirrhose mit der Tuberkulose unbedingt abgelehnt werden muß. Es handelt sich überhaupt nicht um eine echte Zirrhose, sondern um eine Art Stauungs-Pseudozirrhose mit hochgradigem Umbau, wie sie von Jores<sup>60</sup> beschrieben ist und gar nicht so selten beobachtet werden kann. Durch die eigentümlich lokalisierte Parenchymatrophie auf der einen Seite, durch die meist knotenförmige kompensatorische Hypertrophie auf der andern Seite entsteht dieses zirrhoseähnliche Bild, dessen Ursachen nach Jores teilweise in einer durch rechtsseitige Herzhypertrophie bedingten chronischen Stauung, teilweise in einer autotoxischen Einwirkung vom Darmtraktus her auf die Leber zu suchen sind; bei letztgenanntem Moment denkt er in erster Linie an Darmtuberkulose. Auch in unserem Falle liegt ein Vitium cordis vor, eine vorwiegend stenosierende chronische Mitralendokarditis. Zu einer deutlichen Hypertrophie des rechten Herzens und zu dementsprechenden Stauungserscheinungen ist es indes noch nicht gekommen. Eine Darmtuberkulose ist mit Sicherheit auszuschließen. Es hat sich, wie schon gesagt, überhaupt keine weitere Körpertuberkulose feststellen lassen. Das Leberbild spricht nun aber dafür, daß es sich wohl kaum um eine primäre Lebertuberkulose handeln dürfte, daß vielmehr eine anscheinend hämatogene Metastase von einem andern Herd her angenommen werden muß. Die verkalkte Struma kommt wohl kaum als Quelle hierfür in Frage. Vermutlich ist irgend ein kleiner tuberkulöser Herd, vielleicht eine verkäste oder verkalkte Mesenterialdrüse, bei der Sektion doch wohl übersehen worden, von wo aus dann die Einschwemmung in die Leber erfolgte. Ob die Pseudozirrhose schon zu der Zeit bestand, als die Tuberkelbazilleninvasion begann, ist nicht bestimmt zu entscheiden, aber wohl anzunehmen; die kleineren Tuberkel sind jedenfalls jünger als der Leberumbau. Außer Zweifel aber steht, daß beide Prozesse völlig unabhängig voneinander stehen und nur eine zufällige Kombination darstellen.

Auch die geringe Rundzelleninfiltration der indes nicht verbreiterten Glissonschen Kapsel ist keineswegs eine Folge der Tuberkulose. Sie dürfte möglicherweise auf Rechnung eines klinisch festgestellten Alkoholabusus zu setzen sein, durch den

auch die chronische Gastritis ihre Erklärung finden könnte. Übrigens ist diese Rundzelleninfiltration so unbedeutend, daß von einer beginnenden echten Leberzirrhose auf alkoholischer Basis keine Rede sein kann.

2. Fall: Inst. Sekt. 381, 19. 10. 1916, Hans H., 45 Jahre alt.

Anatomische Diagnose: Alte Lungentuberkulose beiderseits, mit Kavernenbildung in den oberen Abschnitten. Feste Adhäsionen der Lungen. Ulzeröse Tuberkulose der Bronchien, des Kehlkopfes und des Darmes. Atrophische Leberzirrhose mit Verfettung. Aszites (9 Liter). Chronischer Milztumor mit alter Perisplenitis und Verwachsung. Chronische Gastritis. Zustand nach frischer Talmascher Operation. Eitrige Infektion des Operationsgebietes. Diffuse eitrige Peritonitis. Ödem der weichen Häute.

Leber: im Verhältnis zur Körpergröße (179 cm) relativ klein; Maße 25 : 19 : 7 cm. Gewicht 1863 g. Ausgesprochene Höckerbildung auf der Oberfläche. Beim Einschneiden deutlich wahrnehmbares Knirschen. Auf dem Schnitt ringförmige Umschnürung der stecknadelkopf- bis erbsengroßen Parenchyminseln durch derbe Bindegewebszüge. Die Inseln durch Fetteinlagerungen größtenteils gelblich verfärbt und sehr blaß. Tuberkel nirgends erkennbar. Gallensystem unverändert.

Milz: sehr groß, im ganzen etwas schlaff, mit dem Diaphragma an mehreren Stellen fest verwachsen, besonders in den mittleren Partien, wo sich eine ausgedehnte, dicke perisplenitische Platte befindet. Maße: 20,5 : 12,5 : 4,5 cm; Gewicht: 680 g. Auf dem Schnitt von leuchtend roter Farbe, ziemlich fest und bindegewebsreich.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergibt das typische Bild der fortgeschrittenen Laënnecschen Zirrhose. Sie ist indes noch in lebhafter Weiterentwicklung begriffen, denn überall finden sich außer den derben Bindegewebszügen noch reichliche und umfangreiche Rundzelleninfiltrate. Meist verläuft das zirrhotische Gewebe periazinös bzw. peripseudoazinös, doch treten auch mehrfach feine Züge dissezierend in die Parenchyminseln ein. Der Umbau hat ziemlich hohe Grade erreicht. Die großzelligen Parenchyminseln sind fast durchweg großtropfig verfettet. Daneben sieht man atrophierende Leberzellkomplexe, vielfach mit kleintropfiger Fetteinlagerung. Die Zahl der neugebildeten Gallengänge ist allerdings relativ klein. Sowohl in den Zellen als im Zwischengewebe findet sich ein wenig eisenhaltiges Pigment. Frische oder verkäste oder vernarbte Tuberkel sind auch mikroskopisch nirgends feststellbar, obwohl eine sehr genaue Durchsuchung daraufhin vorgenommen wurde<sup>1)</sup>. Auch haben sich im Schnittpräparat keine Tuberkelbazillen nachweisen lassen. Desgleichen hat das wiederholt ausgeführte Antiforminverfahren stets ein negatives Ergebnis gezeitigt.

Zusammenfassend können wir sagen, daß es sich hier um einen 45jährigen Mann mit älterer ulzeröser Tuberkulose in Lungen, Bronchien, Kehlkopf und Darm und gleichzeitiger atrophischer Leberzirrhose handelt, letztere mit chronischem Milztumor und Aszites. Ohne mikroskopische Untersuchung könnte man wieder geneigt sein, einen kausalen Zusammenhang dieser Affektionen, also eine tuberkulöse Leberzirrhose, anzunehmen. Auch hier gibt das histologische Bild Klarheit, und zwar ebenfalls in dem Sinne, daß jeglicher Zusammenhang verneint und nur eine zufällige Kombination anerkannt werden darf. Dafür spricht einmal das völlige Fehlen histologischer Zeichen von Tuberkulose in der Leber und dann die Abwesenheit von Tuberkelbazillen, obgleich eine sehr eingehende Untersuchung daraufhin vorgenommen wurde. Nicht einmal die bei offener Körpertuberkulose sonst nur äußerst selten fehlenden miliaren Knötchen scheinen hier vorhanden

<sup>1)</sup> Es wurden von 5 verschiedenen Leberabschnitten je ca. 50 Schnitte untersucht.

zu sein. Auch für eine etwa abgeheilte Leberzirrhose fehlen alle Anhaltspunkte. Es spricht vielmehr das Vorhandensein reichlicher und umfangreicher Rundzelleninfiltrate dafür, daß die die Zirrhose veranlassende Noxe vermutlich bis zum Augenblicke des Todes noch weiter vorhanden war und ihre Wirkung entfaltete.

So zwingt uns die mikroskopische Untersuchung dazu, die tuberkulöse Ätiologie dieser Zirrhose abzulehnen und nach einer andern Ursache zu suchen. In erster Linie ist wieder an chronischen Alkoholismus zu denken. Hiermit würden sich die allerdings nur in geringem Maße vorhandene Hämochromatose der Leber und die chronische Gastritis gut in Einklang bringen lassen. In der Tat haben nun auch Anamnese und klinische Beobachtung starken Alkoholabusus einwandfrei festgestellt. Unsere obigen Erörterungen haben uns also zu richtigen Schlüssen geführt.

Diese Annahme würde mir selbst dann noch berechtigt erscheinen, wenn das Antiforminverfahren das Vorhandensein einiger Tuberkelbazillen festgestellt haben würde. Denn bei einer offenen Lungenphthise und ulzerösen Darmtuberkulose, wie im vorliegenden Fall, ist es durchaus nicht verwunderlich, daß einige Tuberkelbazillen in die Blutgefäße der Leber verschleppt werden und sich hier nachweisen lassen, ohne daß ihnen damit ohne weiteres irgendeine Bedeutung zugesprochen werden darf. Auf diese Weise wäre vielleicht der Fall 63 aus der Schönbergschen Arbeit zu erklären: es handelt sich dabei um eine 60jährige Fabrikarbeiterin, bei der die Sektion neben einer chronischen Lungentuberkulose noch eine atrophische Leberzirrhose mit chronischem Milztumor ergab. Histologisch fand Schönberg in zahlreichen Schnitten keinerlei Anhaltspunkte für eine Tuberkulose, dagegen bakteriologisch mit Hilfe des Antiforminverfahrens ziemlich reichliche Tuberkelbazillen. Anamnestische Angaben über etwaiges Potatorium usw. fehlen in der Mitteilung. Nach der Beschreibung scheint mir hier die Diagnose einer tuberkulösen Leberzirrhose keineswegs gesichert zu sein, die Annahme einer andersartigen Zirrhose mit zufälligem intravasalen Tuberkelbazillenbefund infolge der chronischen Lungentuberkulose muß bei dem Fehlen jeglicher histologischer Spezifika im zirrhotischen Gewebe als ebenso gut möglich bezeichnet werden.

Derartige Fälle wie unsere beiden hier beschriebenen sind offenbar gar nicht so selten. Man geht wohl nicht fehl, wenn man in ihnen das Hauptkontingent der als tuberkulöse Leberzirrhose in der bisherigen Literatur diagnostizierten Fälle sieht, denn nur dadurch erklärt sich die reiche Kasuistik, die nur zum geringen Teil einer Kritik standhält.

Ich habe im Laufe der Zeit bei allen möglichen Tuberkulosen auf etwaige Leberveränderungen geachtet und noch eine Reihe von Fällen beobachtet, in denen die Tuberkel weniger zirkumskript als gewöhnlich waren und zu mehr oder weniger starker Rundzelleninfiltration der Glissonschen Kapsel geführt hatten, die in direktem räumlichen Zusammenhang mit ihnen stand. Einige derselben stellen zweifellos Anfänge von echter tuberkulöser Leberzirrhose dar; bei ihnen fanden sich auch Andeutungen eines Organumbaus. Ein so ausgesprochener und eindeutiger Fall wie der Ausgangsfall unserer Untersuchungen ist indes nicht mehr zur Beob-

achtung gelangt. Solche Fälle sind offenbar recht selten. Daneben fanden wir andererseits auch Fälle, in denen es sich zweifellos um zufällige Kombinationen von Tuberkulose und Rundzelleninfiltration der Glissonschen Kapsel handelte, die beide absolut unabhängig voneinander waren. Im Mikroskop fehlten dabei die oben ausdrücklich betonten histologischen Zusammenhänge dieser beiden Prozesse. Es erübrigt sich nach dem Gesagten, auf diese Fälle hier näher einzugehen.

Wenn wir uns nach all diesen Betrachtungen nun die Frage der Entstehungsweise und dem Wesen der tuberkulösen Leberzirrhose vorlegen, so kann die Antwort nicht mehr schwierig sein. Vorbedingung für das Zustandekommen dieses Krankheitsbildes ist die tuberkulöse Affektion des Organes selbst. Die Wirkung der eingeschleppten Tuberkelbazillen muß vermutlich an den verschiedensten Stellen gleichzeitig einsetzen, ähnlich wie bei der Miliartuberkulose, wenn auch vielleicht in spärlicherer Aussaat. Im Gegensatz zur Miliartuberkulose kommt es aber nicht zur Bildung ganz zirkumskripten kleiner Knoten, sondern zur Entwicklung eines diffusen progredienten spezifischen Granulationsgewebes, in welches natürlich auch einzelne Tuberkel eingelagert sein können, die indes unscharf begrenzt sind und in das umgebende Granulationsgewebe gewissermaßen überfließen. Dieses spezifisch entzündliche Gewebe geht meist von der Glissonschen Kapsel aus; andernfalls tritt es frühzeitig auf kürzestem Wege mit ihr in Verbindung. Bei seiner weiteren Ausbreitung folgt es hauptsächlich ganz bestimmten, dafür geeigneten Bahnen, vorwiegend interazinös. Dadurch wird aus dem plurizentrisch entstehenden Granulationsgewebe allmählich ein dichtes, geschlossenes, über die ganze Leber ausgedehntes Netzwerk, in dessen Maschen einzelne Azini oder Gruppen von ihnen, eventuell auch abgeschnittene Teile derselben, liegen. Durch mehr oder weniger infiltrierendes, dissezierendes Wachstum vom Rande her werden die peripheren Abschnitte der Parenchyminseln entsprechend geschädigt, sie atrophieren und degenerieren und gehen schließlich zugrunde, während umgekehrt regenerative Prozesse, Neubildung von Gallengängen im Bereich des entzündlichen Gewebes und kompensatorische Hypertrophie noch nicht erkrankter Parenchymteile, dem Parenchymuntergang entgegenarbeiten; es tritt also ganz zweifellos ein wirklicher Leberumbau ein. Mit dem Reiferwerden des Granulationsgewebes wird dieses bindegewebsreicher und fällt schließlich einer narbigen Schrumpfung anheim, die zur Verkleinerung und Höckerbildung des Organs führt. Damit ist ein Bild geschaffen, das bei Betrachtung mit freiem Auge sich in nichts von einer typischen Laënnecschen Leberzirrhose zu unterscheiden braucht.

Es kann nun aber das Granulationsgewebe von vornherein schon dissezierend wuchern, sich also weniger auf interazinösen Bahnen als intraazinös, zwischen den Zellen und Zellbalken, in ganz feiner Verteilung ausbreiten. Dann wird die narbige Schrumpfung ausbleiben und das Bild der Hanotschen oder hypertrophischen Leberzirrhose entstehen, wie im Fall Isaac, vielleicht auch in einem Falle von Jagić, dessen mikroskopische Beobachtung allerdings leider nicht mitgeteilt ist. Weitere Beispiele hierfür bieten die experimentellen Meerschweinchenzirrhosen

Stoerks, die alle anfänglich durch Knötcheneruption und diffuse spezifische Gewebsneubildung im Glissonschen Bereich und späterhin durch diffuse dissezierende Bindegewebsentwicklung nach Art der Hanotschen Zirrhose gekennzeichnet waren. Beim Menschen dürfte diese Form die weitaus seltene sein, wie denn überhaupt die Häufigkeit der hypertrophischen Leberzirrhosen im allgemeinen nur mit 4% gegenüber 96% der atrophischen Form angegeben wird.

Die Frage, warum in einem Falle die Ausbreitung des tuberkulösen Granulationsgewebes vorwiegend ringförmig und im andern ausgesprochen infiltrierend vor sich geht, fällt meines Erachtens mit der prinzipiellen Frage zusammen, warum überhaupt aus anscheinend gleichartigen Ursachen heraus einmal eine atrophische und das andere Mal eine hypertrophische Zirrhose entsteht. Solange eine Klärung hierüber nicht geschaffen ist, sind auch die analogen Verhältnisse des tuberkulösen Granulationsgewebes noch nicht sicher zu deuten. Zweifellos aber wird es, ebenso wie ganz allgemein bei der Leberzirrhose, auch bei der tuberkulösen Ätiologie derselben Übergangsbilder und Kombinationsformen geben.

Somit können wir zusammenfassend sagen: Eine Einschwemmung von Tuberkelbazillen in die Leber kann zweifellos zu dem Bilde einer echten Leberzirrhose führen. Dies geschieht durch Bildung eines erst herdförmigen und rasch diffus werdenden spezifischen Granulationsgewebes, das sich meist interazinös ausbreitet, dabei nach und nach narbig schrumpft und zu einem wirklichen Umbau der Leber führt. Statt der interazinösen Granulationsgewebsentwicklung kann diese, allerdings weitaus seltener, auch ausgesprochen dissezierend vor sich gehen und eine Hypertrophie der Leber hervorrufen. Das Wesen der tuberkulösen Leberzirrhose ist demnach in dem Resultat einer granulierenden tuberkulösen Entzündung dieses Organs zu erblicken.

Diese Deutung steht auch völlig im Einklang mit den Ergebnissen der tierexperimentellen Forschung, wie namentlich ein Vergleich mit den oben eingehend referierten Befunden Stoerks<sup>107</sup> zeigt. Es ist Stoerk und Gougerot<sup>38 39</sup>, entgegen der ganz unbegründeten Ansicht von Lorentz, durchaus recht zu geben, wenn sie auf Grund ihrer umfangreichen Versuche an Meerschweinchen nicht mehr daran zweifeln, daß zu den verschiedenen Schädlichkeiten, welche die menschliche Leberzirrhose verursachen, auch die Tuberkulose gerechnet werden muß. Auch die bei verschiedenen Tierarten spontan auftretenden analogen Veränderungen sprechen im nämlichen Sinne. Insbesondere konnte Schönberg in zweien seiner 5 untersuchten Kuhlebern beweiskräftige Befunde erheben. In dem einen Falle (Nr. 3) stellte er eine Tuberkulose mit mäßig starker atrophischer Zirrhose fest; mit ihren peripheren Partien gingen die Tuberkel diffus ins Bindegewebe über. Im andern Falle (Nr. 5) war eine mit starkem Umbau verbundene intra- und interazinöse Bindegewebswucherung vorhanden, die ebenfalls deutlich von den eingelagerten Tuberkeln ihren Ausgang nahmen.



Aus der obigen Definition ergibt sich ohne weiteres, daß das Primäre des zur tuberkulösen Leberzirrhose führenden Prozesses in der entzündlichen Wucherung, also im Interstitium, liegt, und daß die regressiven und weiterhin die regenerativen Vorgänge am Parenchym erst sekundäre Folgeerscheinungen sind, wobei möglicherweise allerdings die von den Tuberkelbazillen gebildeten Toxine noch unterstützend mitwirken. Dieser Meinung sind auch Klopstock<sup>67</sup> und vor allem Schönberg; letzterer hat aus seinen Untersuchungen „den Eindruck gewonnen, daß augenscheinlich das Primäre und Ausschlaggebende für das vollständig umgebaute Endstadium der Leberzirrhose die Bindegewebswucherung sei“. Auch Stoerk vertritt, wenigstens für seine Tierexperimente, den Standpunkt, daß der Hauptangriffspunkt der Noxe in der Glissonschen Kapsel liege. Nun aber wird bezüglich der Pathogenese der Leberzirrhose ganz allgemein die besonders von Ackermann<sup>1</sup> und von Kretz<sup>69 70</sup> vertretene Ansicht nahezu von allen Autoren anerkannt, daß der Leberumbau den primären Vorgang darstellt und die interstitielle Wucherung erst dadurch veranlaßt wird, daß letztere frühestens gleichzeitig mit den Parenchymveränderungen, sicherlich aber nicht vorher entsteht. Somit steht die auf tuberkulöser Basis sich entwickelnde Zirrhose in dem Modus ihrer Genese im direkten Gegensatz zu der Zirrhose andersartiger Ätiologie, was in der Verschiedenheit der anatomischen Vorgänge seine Erklärung findet. Diese Tatsache spricht unter anderem wiederum dafür, daß eine Einteilung der Leberzirrhosen nicht wie früher nach den anatomischen Verhältnissen zweckmäßig zu erfolgen hat, sondern nach ätiologischen Gesichtspunkten, wie es neuerdings mehr und mehr gefordert wird.

Es erhebt sich die Frage, warum nun der Tuberkelbazillus in derartigen Fällen zur diffusen granulierenden Entzündung führt und nicht, wie gewöhnlich, zur Bildung zirkumskripter miliärer Knötchen. Die vielfach ausgeführten Tierversuche vermögen uns hierüber Aufschluß zu geben. Die meisten Autoren, die sich mit der experimentellen Leberzirrhose befaßt haben, weisen nämlich übereinstimmend darauf hin, daß sie nur mit Tuberkelbazillen von abgeschwächter Virulenz zum Ziele kamen. Schon Hanot und Gilbert<sup>42 43</sup> nehmen auf Grund ihrer Tierversuche an, daß für das Zustandekommen der Zirrhose entweder eine ungewöhnliche Widerstandskraft des Organismus gegenüber den Bazillen oder eine nur geringe Virulenz der letzteren erforderlich sei. Auch Widal und Bezançon<sup>115</sup> sowie Bezançon und Griffon<sup>13</sup> verwandten menschliches tuberkulöses Material von abgeschwächter Virulenz. Ebenso teilt Bartel<sup>7</sup> mit, daß er in gemeinsam mit Neumann ausgeführten Versuchen zirrhotische Prozesse beim Meerschweinchen beobachtete, die auf verschiedene Weise mit abgeschwächtem Tuberkelbazillennmaterial geimpft waren. Besonders lehrreich in dieser Hinsicht sind die Versuche von Claude<sup>24</sup>. Er impfte Meerschweinchen mit sehr virulenten Kochschen Bazillen und behandelte sie gleichzeitig mit Tuberkulosegegenmitteln, wie Kreosot, Lezithin, Arsen. Es war nur sehr auffällig, daß er dabei Leberzirrhose mit Aszites erhielt, während es bei Kontrolltieren ohne die genannten Gegenmittel statt der

zirrhotischen Prozesse zu ausgedehnten Verkäsungen kam. Daß die Verkäsung nur bei vollvirulenten Bazillen eintritt, ergibt sich auch aus den Untersuchungen Krompechers<sup>71</sup>. Dieser Autor beobachtete nämlich, daß in Lunge, Leber und Milz von Kaninchen und Meerschweinchen nach Injektion stark abgeschwächter Tuberkelbazillen jegliche Verkäsung ausblieb und nur ganz kleine knötchenartige Infiltrate mit Riesenzellen auftraten, die später auch wieder verschwanden. Ähnlich den Claudeschen Versuchen sind die schon oben mitgeteilten Tierexperimente von Gougerot. Wir sahen vorher, daß er tuberkulöse Leberzirrhose an Meerschweinchen erzeugte, die sogar teilweise mit der menschlichen völlig übereinstimmte. Gougerot war nun dabei so vorgegangen, daß er den Tieren schwache Dosen Kochscher Bazillen subkutan oder intraperitoneal injizierte und diese Tiere dann gleichzeitig entweder wie Claude mit Lezithin behandelte oder bei ihnen alle 8 Tage schwache subkutane Tuberkulininjektionen vornahm. Nur dadurch konnte er statt der käsigen Tuberkulose die indurierenden Prozesse in der Leber erzeugen.

So gelangt bereits Bock<sup>16</sup> zur Ansicht, daß auch bei der menschlichen Zirrhose Tuberkelbazillen von verminderter Virulenz ätiologische Bedeutung haben könnten. Auch in unserem Falle trat die Verkäsung gegenüber der Granulationsgewebsbildung ganz wesentlich in den Hintergrund, und sie fand sich auch nur in einer gewissen Anzahl der Knötchen. Die Verhältnisse liegen also hier ganz ähnlich wie bei der lokalisierten Ileoökaltuberkulose. Auch dabei handelt es sich um ein ganz ausgedehntes Granulationsgewebe, oft mit nur sehr wenig spezifischen Merkmalen und meist mit nur sehr spärlicher oder sogar fehlender Verkäsung. Als Erreger dieser zweifellos als echte primäre Tuberkulose anzusprechenden Erkrankung nimmt man aber jetzt allgemein avirulente Tuberkelbazillen an.

Alle diese Tatsachen sprechen wohl entschieden dafür, daß die tuberkulöse Leberzirrhose durch Bazillen von stark abgeschwächter Virulenz veranlaßt wird. Die kontinuierliche Reihe aller Übergänge von der Bildung zirkumskripter Knötchen einerseits bis zum diffusen spezifischen Granulationsgewebe andererseits würde dann in Parallele zu der jeweils vorhandenen Bazillen-  
virulenz zu stellen sein. Mit Hanot und Gilbert wird man annehmen können, daß eine außerordentlich gesteigerte Resistenz des Organismus gegen Tuberkelbazillen eine Zirrhosebildung ebensogut ermöglichen kann wie die Virulenzabschwächung der Bazillen; es handelt sich dann eben selbst bei vollvirulenten Stämmen um eine relativ geringe Virulenz.

Es bleibt noch zu erörtern, auf welchem Wege die Tuberkelbazillen in die Leber hineingelangen und dadurch die spätere Zirrhose veranlassen. Wir waren oben von der Ansicht ausgegangen, daß die Bazillen ähnlich wie bei der Miliartuberkulose im ganzen Organ etwa gleichzeitig und gleichmäßig auftreten, also auf hämatogenem Wege eingeschwemmt werden. Stoerk hatte diesen Weg in seinen Tierversuchen festgestellt und ferner nachgewiesen, daß nicht die Arterie, sondern die Pfortader die betreffenden Keime der Leber zuführte, hauptsächlich wohl aus

Milz und Mesenterialdrüsen. So lagen die Verhältnisse auch in unserem Ausgangsfalle, wo die Infektion der Leber offenbar von den verkästen Mesenterialdrüsen aus durch die Pfortader erfolgte.

Als weiterer Weg für die Tuberkelbazillen wären die Lymphbahnen denkbar, etwa in der Weise, daß von tuberkulösen Leberhilusdrüsen aus das Virus retrograd in die Leber hineingelangt. Eine solche lymphogene Zirrhosenbildung ist bei kaum einem der bisher bekannt gewordenen Fälle in Erwägung gezogen worden. Nach Gougerot soll sie zwar selten, aber doch immerhin möglich sein. Da indes die Lymphgefäße der Leber, abgesehen von dem oberflächlichen Kapselnetz, mit der Pfortader zusammen verlaufen, würde die so entstehende granulierende tuberkulöse Entzündung hinsichtlich Lokalisation und Ausbreitung sich wohl nicht wesentlich von der hämatogenen unterscheiden<sup>1)</sup>.

Ferner wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß von einer tuberkulösen Perihepatitis aus das spezifische Granulationsgewebe der Glissonschen Kapsel kontinuierlich in das Organ hineinwuchert und so zur Zirrhose führt. Diese Ansicht ist ja mehrfach vertreten worden. Namentlich ist hier Bock zu nennen, der auf Grund früherer Literaturangaben und eigener Beobachtungen die strikte Behauptung aufstellt, daß „durch direktes Übergreifen der Entzündung und Bindegewebswucherung auf die Leber von der Nachbarschaft aus“ eine Zirrhose zustande kommen kann. Die gleiche Ansicht vertritt in neuerer Zeit Bäumler<sup>9)</sup>; er meint, daß dies besonders möglich sein kann in sehr chronisch verlaufenden, fast ohne oder mit nur geringem Erguß in die Bauchhöhle einhergehenden Fällen von tuberkulöser Peritonitis, und daß dann die ins Innere hinein sich fortsetzende Entzündung zu Granularatrophie wenigstens der äußeren Schichten der Leber führen kann. In der Tat sieht man ja zuweilen bei Sektionen in den peripheren Leberabschnitten zirrhotische Veränderungen, die wohl sicher von älteren Bauchfellentzündungen ihren Ausgang nehmen. Hierbei bleibt die Bindegewebswucherung aber stets auf die oberflächlichsten Partien beschränkt, die Hauptmasse der Leber bleibt davon unberührt, so daß von einer Zirrhose im üblichen Sinne nicht gesprochen werden

<sup>1)</sup> Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erhielt ich noch Kenntnis von einer kürzlich erschienenen Dissertation („Untersuchungen zur Frage lymphogener Leber- und Milzkrankungen auf Grund experimenteller Impftuberkulose“ von Ferdinand Straub, Freiburg i. Br. 1916). Verf. konnte u. a. die von K. Ziegler geäußerte Annahme bestätigen, daß zwischen Leber und Milz durch die Lymphbahnen längs Pankreas bzw. Pfortader und Milzvene Überleitungen tuberkulöser Infektion nach beiden Richtungen möglich sind. Es gelang ihm auch, bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Tuberkelbazilleninjektionen vom Mesenterium einer Dünndarmschlinge her oder vom großen Netz oder vom Lig. hepatoduodenale aus eine tuberkulöse Erkrankung der Leber hervorzurufen, die vielfach zu diffusen streifigen interstitiellen Wucherungen führte; in einem Falle (Meerschweinchen Nr. 20) war die Leber sogar stark vergrößert und verhärtet, sie zeigte mikroskopisch „diffuse, offenbar vom periportal Gewebe, auch subserös ausgehende Tuberkulose mit Verkäsungsherden, einfachen und Konglomerattuberkeln, dazu zirrhotische, vom periportal und Kapselbindegewebe ausgehende Induration“.

kann. Ob man bei tuberkulöser Peritonitis ein tieferes Vordringen des von außen her einwuchernden Granulationsgewebes beobachtet hat oder gar besonders häufig feststellt, habe ich nicht in Erfahrung bringen können; beweiskräftige einschlägige Mitteilungen habe ich jedenfalls in der Literatur nicht finden können. Die von Bock als Beleg hierfür angeführten Fälle vermögen diese Vorstellung kaum zu stützen. Das makroskopische Bild dieser 7 Fälle spricht keineswegs eindeutig in diesem Sinne, die mikroskopische Untersuchung aber ist leider nur in einem derselben (Brieger, Fall 4) ausgeführt worden; von irgendwelchen tuberkulösen Zeichen im zirrhotischen Gewebe oder im Leberparenchym ist dabei nichts erwähnt, also wohl nichts vorhanden gewesen.

Demnach ist die Entstehungsmöglichkeit einer tuberkulösen Leberzirrhose durch Fortleitung der tuberkulösen Entzündung von der Umgebung her keineswegs bewiesen. Selbst wenn auch auf diese Weise einmal spezifisches Granulationsgewebe sich in die Leber hineinschieben würde, so halte ich es doch für wenig wahrscheinlich, daß dieses bis in die tiefsten Schichten des dicken Organs vorzudringen und das typische Bild einer Zirrhose hervorzurufen vermag. Einstweilen kann lediglich die Vena portae als sichere Eintrittspforte der zur Bildung einer tuberkulösen Leberzirrhose führenden Bazillen angesehen werden; eventuell käme vielleicht noch die Leberarterie und der Lymphweg in Betracht.

Es interessiert uns hier noch das weitere Schicksal der ausgebildeten fertigen Zirrhose, falls die betreffenden Patienten ihrem Leiden nicht unterdessen erliegen. Diese Frage ist wichtig mit Rücksicht auf die Feststellungen Stoerks, daß bei der experimentellen Meerschweinchenzirrhose mit dem Übergang des akuten zum chronischen Stadium die Tuberkelbazillen und ihre Toxine aus der Leber verschwinden und allmählich auch die histologischen Spezifika der Tuberkulose gänzlich zurückgehen. Hat dieser Satz nun auch für die menschlichen Verhältnisse seine Gültigkeit?

Bekanntlich haben Kockel<sup>68</sup> und nach ihm viele andere Autoren auf die antibakterielle Kraft der Leber hingewiesen und damit auch die relative Seltenheit der Tuberkelbazillenbefunde in der Leber erklärt. Daß diese Ansicht berechtigt ist, scheint mir unter anderem auch aus folgender Überlegung hervorzugehen: Man findet bei Sektionen geradezu gesetzmäßig in der Leber von Phthisikern mehr oder weniger reichliche kleine Tuberkel, die meist erst sub finem entstanden sein, sicherlich aber erst ein ganz beschränktes Alter haben können. Diese Knötchen sind vielfach auch dann zu konstatieren, wenn der Betreffende einer plötzlichen interkurrenten Erkrankung oder einem Unfall erliegt, ein Beweis dafür, daß diese Affektion der Leber nicht allein während des prämortalen Marasmus eintritt, sondern schon vorher, vermutlich während der ganzen schweren Krankheitsdauer immer wieder von neuem vor sich geht. Da man aber ältere abgeheilte, abgekapselte oder hyalin vernarbte Tuberkel dabei nur äußerst selten zu Gesicht bekommt, so kann das nur daran liegen, daß die Tuberkelbazillen nach einiger Zeit in der Leber unschädlich gemacht werden und die Natur ihrer geweblichen Produkte

unkenntlich wird. Man ist also wohl zur Annahme berechtigt, daß auch bei einer tuberkulösen Leberzirrhose nach einiger Zeit die Bazillen zugrunde gehen und die histologischen Spezifika des Granulationsgewebes mehr und mehr schwinden und wie im Tierversuch einem unspezifischen fibrösen Gewebe Platz machen können. Damit darf der von Stoerk für die Meerschweinchenleber festgestellte Satz auch auf die menschliche Leber ausgedehnt werden.

In den späteren Stadien einer tuberkulösen Leberzirrhose kann demnach die tuberkulöse Ätiologie nur sehr schwer, vielleicht sogar überhaupt nicht mehr zu diagnostizieren sein. Indes ist anzunehmen, wie es schon vorher im Anschluß an den zuletzt beschriebenen Leberfall kurz erwähnt wurde, daß eine derartige Leberzirrhose, die als Resultat einer inzwischen ausgeheilten tuberkulösen granulierenden Entzündung entstanden ist, sich dadurch auszeichnet, daß das zirrhotische Gewebe durchweg den Charakter völlig ausgereifter, zellarmer, narbig-fibröser Züge zeigt; denn nach dem Fortfall der ursächlichen Noxe besteht theoretisch durchaus kein Anlaß für ein Weiterbestehen und Fortschreiten der bis dahin noch immer in Gang befindlichen Entzündung und erst recht nicht für ein Neuauflackern derselben. Sobald also das Mikroskop noch irgendwo frisch entzündliche Stellen erkennen läßt, ohne daß histologisch und bakteriologisch trotz eifrigen Suchens der Nachweis ihrer tuberkulösen Genese erbracht werden kann, wird eine andersartige Ätiologie als weitaus wahrscheinlicher zu erachten sein. Als Übergangsformen zu diesen Spätstadien wären vielleicht diejenigen der Schönbergschen Fälle zu bezeichnen, bei denen er „erst im 40. Schnitt“ einen einzelnen Tuberkel fand. Hier hätten dann wiederum die vorhandenen oder fehlenden histologischen Beziehungen dieser Tuberkel mit dem Granulationsgewebe die Entscheidung darüber zu liefern, ob ein kausaler Zusammenhang oder lediglich eine zufällige Komplikation besteht. Je jugendlicher das Stadium ist, in dem die tuberkulöse Leberzirrhose zur Beobachtung gelangt, um so leichter ist ihre Erkennung.

Als sichere Zirrhosen in diesem Sinne vermag ich von den vielen in der Literatur niedergelegten Fällen nur die von Fraenkel und von Isaac anzuerkennen. Hierzu kommen anscheinend noch der oben zitierte Fall von Kern und Gold, vielleicht die beiden besprochenen Fälle von Lorentz, sowie zweifellos noch einige Fälle aus dem reichen Beobachtungsmaterial von Schönberg, doch ist eine sichere Entscheidung darüber nicht möglich, da Schönberg auf die histologischen Zusammenhänge von Tuberkulose und Zirrhose gar nicht näher eingeht. Die Möglichkeit, daß eine echte tuberkulöse Leberzirrhose vorliegt, muß für die schon vorher erwähnten 18 Fälle Schönbergs (Nr. 1, 5, 10, 12, 13, 21, 23, 24, 25, 27, 35, 36, 37, 59, 62, 65<sup>1)</sup>, 67, 68) zugegeben werden, indes trifft in Wirklichkeit auch wohl nur bei einem Teil davon diese Diagnose zu.

Alle übrigen Leberzirrhosen der verschiedensten Autoren dürften kaum die

---

<sup>1)</sup> identisch mit dem Fall Isaac.

Bezeichnung „tuberkulöse Leberzirrhose“ verdienen. Ob es sich bei diesen Fällen stets nur um eine zufällige Kombination zweier selbständiger Erkrankungen handelt, oder ob doch eine irgendwo im Körper lokalisierte Tuberkulose zu einer an sich unspezifischen Leberzirrhose führen kann, wie dies Jagić<sup>57</sup> und andere Kliniker annehmen, mag dahingestellt bleiben; letztere Ansicht ist jedenfalls durchaus nicht erwiesen.

Bezüglich des schließlichen Ausgangs der tuberkulösen Leberzirrhose hatte Stoerk die Ansicht, daß das bei Meerschweinchen beobachtete, durch gewucherte Gallengangskomplexe charakterisierte Endstadium beim Menschen gar nicht zur Ausbildung komme. Seines Erachtens werden in der menschlichen Leber die beim Tier festgestellten Gallengangsadenome niemals beobachtet. Demgegenüber ist zu betonen, daß Gallengangsadenome bei Sektionen gar nicht so ganz selten gefunden werden, daß schon 1891, also lange vor Stoerks Arbeit, v. Hippel<sup>49</sup> einen derartigen Fall beschrieb, und daß sie insbesondere auch in hochgradigen Leberzirrhosen hin und wieder festzustellen sind. Als Beispiel sei nur einer der Fälle Schönberg (Nr. 47) erwähnt, bei dem es sich um eine ausgesprochene atrophische Leberzirrhose (ohne irgendwelche Tuberkulose) handelt; hier war die Gallengangswucherung teils diffus, teils bildete sie „umschriebene Adenomknoten“. Wenn auch derartige Bildungen sicherlich ungleich seltener als beim Meerschweinchen anzutreffen sind, so geht immerhin aus dem Gesagten hervor, daß auch das Endstadium des Tierversuches sein Analogon beim Menschen findet, wiederum ein Beweis für die Berechtigung des Vergleiches zwischen tierischer und menschlicher Zirrhose.

Für den Kliniker ergibt sich aus alledem, daß er entgegen der vorher zitierter Warnung von Lorentz, doch an die Möglichkeit einer Leberzirrhose auf tuberkulöser Basis glauben muß. Bei der Seltenheit ihres Vorkommens wird sie aber in praxi wohl kaum eine große Rolle spielen, um so mehr, als nach dem pathologisch-anatomischen Bild eine besondere Symptomatologie zur Unterscheidung vor andersartigen Leberzirrhosen nicht zu erwarten ist. Jagić<sup>58</sup> gibt als besondere Charakteristikum das Fehlen cholangitischer Symptome (Schmerzen in der Leber gegend und Ikterus) an. Dieses Unterscheidungsmerkmal kann aber keine praktische Bedeutung für sich beanspruchen, da auch nur ein ganz geringer Bruchteil der andersartigen Zirrhosen die genannten Symptome aufweist. Umgekehrt ist nicht recht einzusehen, warum eine der allerdings besonders seltenen hypertrophischen Formen tuberkulöser Leberzirrhose nicht auch mit Ikterus, un- schmerzhafter Leberschwellung einhergehen soll; der Fall Isaac liefert den auch den direkten Beweis dafür.

Dagegen scheint mir ein anderes Symptom ganz besonderer Beachtung wert zu sein, nämlich das Verhalten der Milz. Bekanntlich findet man bei einer gewöhnlichen Leberzirrhose als fast konstante Begleiterscheinung einen mehr oder minder hochgradigen chronischen Milztumor. Da diese Milzschwellung über das sonstig Maß der durch Stauung bedingten Vergrößerung hinausgeht und gewöhnlich auc

viel bindegewebsreicher und blutärmer ist, so nimmt man heute allgemein an, daß es sich dabei um einen der Leberzirrhose koordinierten, durch die gemeinsame Noxe veranlaßten Prozeß handelt. Man hat sich das wohl so zu denken, daß durch Auto-intoxikationen, meist vom Darm ausgehend und auffallend häufig durch chronischen Alkoholismus ausgelöst, beide Organe gleichzeitig geschädigt und zur Bindegewebswucherung angeregt werden. Ganz anders ist dies nun aber bei der tuberkulösen Leberzirrhose. Hier spielen keine im Blutkreislauf befindlichen, Leber und Milz gleichzeitig angreifenden autotoxischen Substanzen eine Rolle, sondern hier handelt es sich um ein lediglich an Ort und Stelle wirksames Virus, das in der Leber seine Tätigkeit entfaltet, ohne sich irgendwie um die Milz oder die übrigen Organe zu kümmern oder sich davon beeinflussen zu lassen. Damit hängt es ja auch zusammen, daß in der Leber bei tuberkulöser Zirrhose das Primäre in der interstitiellen Wucherung zu sehen ist, die erst sekundär zu Parenchymveränderungen führt, während umgekehrt bei der andersartigen, gewöhnlichen Zirrhose primär das Parenchym geschädigt wird und erst sekundär oder allenfalls gleichzeitig damit das Interstitium entzündlich wuchert. Es besteht demnach durchaus kein Anlaß dafür, daß auch bei der tuberkulösen Leberzirrhose der gleiche Milztumor wie bei sonstiger Zirrhoseätiologie sich entwickelt. Zum mindesten könnte hierbei eine etwaige Milzschwellung unmöglich als etwas Koordiniertes aufgefaßt werden, sie müßte dann eine Folge chronischer Stauung sein oder sich durch anderweitige Zufallsmomente, so durch die bei der tuberkulösen Leberzirrhose oft gleichzeitig vorhandene kavernöse Phthise, erklären lassen.

Betrachten wir daraufhin unseren Fall, so fällt uns sofort auf, daß wir hier tatsächlich jegliche Milzvergrößerung vermissen. In dem sicher als tuberkulöse atrophische Leberzirrhose zu deutenden Falle Fraenkels war die Milz „etwas vergrößert und ziemlich derb“. In der hypertrophischen Zirrhose von Isaac war die Milz allerdings „sehr groß, 28 : 15 : 7 cm, von normaler Konsistenz“, indes ist die Vergrößerung sicherlich in der Hauptsache auf die vorhandene starke Pfortaderstauung zu beziehen. Dagegen sprechen die 17 möglicherweise als tuberkulöse Leberzirrhose zu bezeichnenden Fälle Schönbergs — der 18. Fall ist, wie schon erwähnt, mit dem Fall Isaac identisch — sehr zugunsten unserer Überlegung. In 12 dieser Fälle (Nr. 1, 5, 10, 13, 21, 24, 25, 35, 36, 37, 59, 62) fehlt nämlich jegliche Milzvergrößerung; von den übrigen 5 Fällen bestand in dreien (Nr. 23, 27, 68) ein akuter Milztumor und je einmal ein subakuter (Nr. 12) und ein chronischer (Nr. 67). Dieses Resultat ist doch sehr auffällig, wenn man beispielsweise die 12 Fälle der V. Gruppe Schönbergs damit vergleicht, in der nur Zirrhosen anderer Ätiologie sich finden; hier wird lediglich in einem einzigen Fall (Nr. 55) der Milztumor vermißt. Auch bei den zahlreichen oben erwähnten Leberzirrhosen tuberkulöser Kinder fehlt fast durchweg die Milzschwellung; entweder werden keinerlei Angaben über Milzvergrößerung gemacht oder diese wird ausdrücklich in Abrede gestellt. Nur in je einem Falle von Gordon<sup>37</sup>, Hutton<sup>54</sup> und Baginsky<sup>5</sup> bestand ein Milztumor, sowie in den Fällen von Steffen<sup>106</sup> außer einem,

bei dem „auffälligerweise die Milz nicht vergrößert“ war. Wieweit es sich bei all diesen kindlichen Zirrhosen tatsächlich um wirkliche tuberkulöse Leberzirrhosen handelt, entzieht sich der sicheren Beurteilung. Zudem besteht immer noch die Möglichkeit, daß die bei tuberkulöser Leberzirrhose gefundene Milzschwellung, falls es nicht eine einfache Stauungsmilz ist, durch irgendwelche sonstigen Momente bedingt sein kann und so lediglich eine zufällige Kombination darstellt. Jedenfalls glaube ich nach diesen Ausführungen zu dem Satze berechtigt zu sein: Eine auch nur geringgradige Milzschwellung gehört nicht zum reinen Bilde der tuberkulösen Leberzirrhose.

Schon v. Jagić<sup>59</sup> hat darauf hingewiesen, daß der Milzutumor bei tuberkulöser Leberzirrhose sich wesentlich von dem sonstigen Milztumor unterscheidet; indessen äußert er sich nicht näher darüber. Die sonstigen von mir daraufhin geprüften Arbeiten enthalten keinerlei Angaben über ein besonderes Verhalten der Milz bei Zirrhosen tuberkulöser Ätiologie. Demnach scheint dieses klinisch wichtige und pathologisch-anatomisch interessante Symptom bisher noch gänzlich unbekannt zu sein.

---

Die hier beschriebene granulierende tuberkulöse Entzündung der Leber, die schließlich zum Bilde der Zirrhose führt, ist nun durchaus nicht etwa eine Eigentümlichkeit, die nur diesem Organ zukommt. Vielmehr finden wir die gleiche granulierende tuberkulöse Entzündung mit ganz analogen Folgeerscheinungen auch in der Niere. Auf diese Weise entstehen, wie ich im folgenden zeigen zu können hoffe, gewisse Formen von tuberkulösen Schrumpfnieren, die ja in den letzten Jahren mehrfach beobachtet und studiert worden sind.

Nachdem schon eine Reihe von Autoren<sup>1)</sup> auf mehr oder weniger ausgesprochene Veränderungen am Parenchym und Interstitium der Nieren tuberkulöser Individuen hingewiesen hatte, zeigte Schönberg<sup>102</sup>, dessen ausführliche Arbeit über „Leberzirrhose und Tuberkulose“ vorher näher besprochen wurde, 1913 an der Hand einiger Fälle, daß es auf dem Boden einer Tuberkulose zu einer Schrumpfniere kommen kann, welche klinisch und pathologisch-anatomisch sich in ihren Folgen von andern Schrumpfnieren nicht zu unterscheiden braucht. Diese kann nach seinen Beobachtungen in zweifacher Form auftreten: einmal in kleineren oder größeren infarktähnlichen Herden, die durch eine tuberkulöse Erkrankung der Gefäße hervorgerufen werden, und dann in Form einer mit starker interstitieller Wucherung und mit Parenchymuntergang kombinierten chronischen Tuberkulose.<sup>4</sup> Besonders markant geht dies aus einem eingehend mitgeteilten Falle Schönbergs hervor, der eine 28jährige Frau mit typischen klinischen Schrumpfnierensymptomen betrifft. Die Sektion förderte eine eigentümliche Schrumpfniere zutage, die makroskopisch das Aussehen einer Kombination von arterio-

---

<sup>1)</sup> Näheres siehe in den Arbeiten von S. Schönberg (102 und 103).



sklerotischer und genuiner Schrumpfniere bot und reichlich Tuberkel enthielt, während die übrige Sektion in keinem andern Organ eine tuberkulöse Erkrankung zeigte. Mikroskopisch ließen sich zwei Schrumpfungsarten unterscheiden: an den mittleren Nierenpartien herrschte besonders eine ausgedehnte hyaline Umwandlung der Glomeruli bei gleichzeitiger Atrophie der Harnkanälchen vor; an den Nierenpolen, die makroskopisch weniger Zeichen von Schrumpfung boten, war die hyaline Umwandlung gering, es trat besonders eine starke interstitielle Wucherung hervor, in der ein ausgedehntes tuberkulöses Gewebe mit positivem Bazillenbefund vorhanden war.

Einen ganz ähnlichen Fall beobachtete W. Ceelen<sup>23</sup>. Es handelte sich um eine atypische Schrumpfniere mit Urämie auf tuberkulöser Basis bei einer 25jährigen Frau. Unabhängig von Schönberg fand Ceelen nahezu die gleichen histologischen Bilder, so vor allem den zweifachen Schrumpfungstyp: einerseits infarktartige Herde mit hyaliner Degeneration der Glomeruli analog den arteriosklerotischen Schrumpfungen, hier jedoch als Folge tuberkulöser Gefäßobliteration, und andererseits diffuse oder fleckweise interstitielle Entzündung mit eingelagerten tuberkulösen Herden und mit Parenchymuntergang, aber mit mehr oder weniger erhaltenen Glomeruli. Außer dieser hämatogenen Form der Nierentuberkulose sah Ceelen auch 2 Fälle einer ascendierenden urinogenen Nierenschrumpfung tuberkulöser Natur, bei der sich ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der hydro-nephrotischen Schrumpfung fanden.

In einer weiteren Publikation berichtet Schönberg<sup>103</sup> über neue einschlägige Fälle, die alle dafür sprechen, daß unter die für das Zustandekommen einer Schrumpfniere bekannten ätiologischen Momente auch die Tuberkulose einzureihen ist. Über die Art und Weise, wie eine solche tuberkulöse Schrumpfniere entsteht, äußert sich Schönberg in seinen Schlußbetrachtungen folgendermaßen:

„Die Tuberkulose kann auf verschiedene Arten in der Niere eine Schrumpfung hervorrufen. Einmal durch eine besonders starke Mitbeteiligung des Interstitiums im Sinne einer Wucherung und eines sekundären Parenchymunterganges. Diese interstitielle Wucherung kann entweder Teilerscheinung der Tuberkulose sein oder sie ist die Folge der Tuberkulose und ist dann als Heilungsprozeß anzusehen, der seinerseits die pathologischen Zustände einer Schrumpfniere bedingt. Neben der interstitiellen Wucherung kann es durch die Tuberkulose zu einer Schrumpfniere kommen durch starkes Befallensein und durch Obturation der Arterien, wodurch Schrumpfungen vom Typus der arteriosklerotischen Niere ausgelöst werden. Häufig sind beide Formen kombiniert. Histologisch unterscheiden sich diese Formen durch das Mitbeteiligtsein der Glomeruli. Bei der durch Gefäßtuberkulose verursachten Erkrankung haben wir das Bild einer Infarktnarbe mit ausgesprochen hyaliner Umwandlung der Glomeruli, während bei der interstitiellen Form die Glomeruli meist weniger beteiligt sind, während die Harnkanälchen hochgradig degenerieren und das Stroma stark von Lymphozyten durchsetzt ist. Ähnliche Bilder erhalten wir auch bei Gefäßtuberkulose, wenn das Lumen nicht vollends

verlegt ist, es also nicht zur Infarktbildung kommt. Neben dieser spezifischen Form von tuberkulöser Schrumpfniere sehen wir aber, daß durch Tuberkulose auch Schrumpfnieren erzeugt werden können, ohne das typische histologische Bild für Tuberkulose zu bieten. Es besteht auf tuberkulöser Basis eine rein interstitielle Wucherung und Entzündung, die zu Parenchymuntergang, Narbenbildung und Schrumpfung des Organs führen kann.“

Diese Angaben Schönbergs haben wir in unserem Institut, wo schon seit Jahren den Nierenveränderungen tuberkulöser Individuen besonderes Augenmerk geschenkt wird, an einer Reihe von Fällen bestätigen können, soweit es sich um die durch tuberkulösen Arterienverschluß veranlaßte infarktartige Schrumpfung handelt, wie sie namentlich von Orth und seinen Schülern beschrieben ist und ziemlich häufig beobachtet wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessiert uns weniger diese Entwicklungsmöglichkeit der tuberkulösen Nierenschrumpfung als vielmehr die seltenere interstitielle Wucherung auf tuberkulöser Basis mit sekundärer narbiger Schrumpfung. Diese ist es, welche zweifellos ein Analogon der oben beschriebenen tuberkulösen Leberzirrhose bildet.

Wie aus der Schilderung Ceelens und noch mehr derjenigen Schönbergs hervorgeht, enthalten in solchen Fällen die interstitiell entzündlichen Nierenherde kleinere oder größere Tuberkel und Käseherde, welche gegen das umgebende zellreiche Granulationsgewebe nur unscharf abgegrenzt sind und sich oft kaum von ihm abtrennen lassen. Schon daraus ergibt sich der enge histologische und somit wohl auch kausale Zusammenhang dieser Veränderungen untereinander.

Zwei in unserem Institut beobachtete Nephritisfälle in jüngeren Stadien sind nun geeignet, diese engen Beziehungen noch deutlicher darzutun und so das Wesen solcher Schrumpfnierenformen zu klären und den Vergleich mit der granulierenden tuberkulösen Hepatitis berechtigt erscheinen zu lassen. Ich lasse die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungsbefunde, soweit sie von Interesse sind, kurz folgen.

Fall 1. Inst.-Sekt. Nr. 148, 30. 6. 1914, Obduzent: Prof. M. B. Schmidt. Maria D., 3. Jahre alt.

Klinische Diagnose: Allgemeine Miliartuberkulose.

Anatomische Diagnose: Käsig Lymphadenitis mediastinalis links. Akute Miliartuberkulose der Organe, ziemlich jung und gering. Tuberkulöse Leptomeningitis. Flache, tuberkulöse Darmgeschwüre.

Rechte Niere: Die Oberfläche glatt, läßt zwei etwas prominierende miliare Herde erkennen, die nicht käsig erscheinen. Außerdem befinden sich hier einige verwaschene, graurötliche Fleckchen. Auf der Schnittfläche werden namentlich an der Grenze nach dem Mark zu einige verwaschene Flecken mit mehr oder weniger breitem, unregelmäßig geformtem, rötlichem Hof von unscharfer Grenze bis zu Erbsengröße sichtbar. Sonst ist die Nierenzeichnung gut erhalten. Schleimhaut des Nierenbeckens frei von Veränderungen.

Linke Niere: Mit ganz glatter Oberfläche ohne prominente Knötchen, im übrigen wie die rechte, auch mit den gleichen verwaschenen Flecken und leicht geröteten Herden.

Mikroskopisch zeigt die Niere reichlich tuberkulöse Veränderungen, die sich indes von dem gewöhnlichen Bilde der Miliartuberkulose wesentlich unterscheiden. Man sieht ziemlich viele Knötchen vom typischen Bau, mit Langhansschen Riesenzellen und positivem Bazillenbefund,

stellenweise schon mit geringer Verkäsung; was diese Knötchen aber auszeichnet, ist die unscharfe Begrenzung und diffuse Ausstrahlung in die Umgebung. Dadurch erscheinen alle Tuberkel weit größer als sonst. Ein Teil der Knötchen wird sogar von einer breiten Zone eines sehr zellreichen und an faserigen Elementen noch armen Granulationsgewebes umgeben, das sich allmählich peripherwärts verläuft. So erblickt man im Schnittpräparat überall kleinere und selbst größere Bezirke von jugendlichem, gefäßhaltigem Granulationsgewebe mit eingelagerten, von der Umgebung kaum abtrennbaren spezifischen Knötchen. Zytologisch handelt es sich hier durchweg um kleine Rundzellen, untermischt mit einigen Plasmazellen, mit polymorphen, uncharakteristischen und

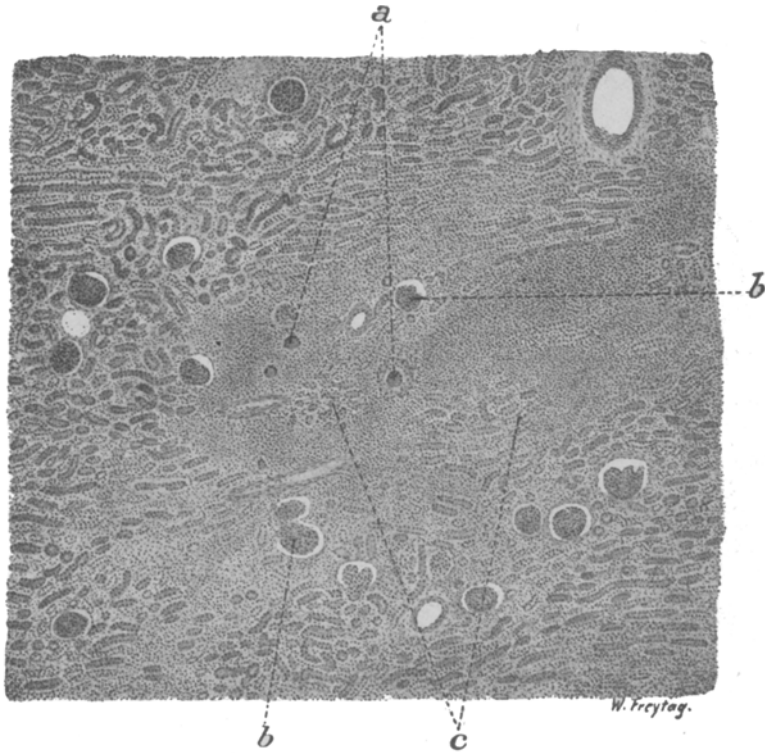


Fig. 4. Granulierende tuberkulöse Nephritis. Vergr. 40/1.  
*a* = Langhanssche Riesenzellen, *b* = noch erhaltene Glomeruli im Entzündungsbereich,  
*c* = atrophierende Harnkanälchen.

oval gestreckten Zellgebilden und stellenweise ziemlich reichlichen Epitheloidzellen. Außer den ausgesprochenen Tuberkeln erkennt man an zahlreichen Stellen zwischen den sonstigen Zellformen und feinen Bindegewebelementen auch Anhäufungen von Epitheloid- und Riesenzellen und selbst kleine nekrotische Stellen, ohne erkennbare Knötchenform. Hier besteht in allem das Bild eines jungen diffusen tuberkulösen Granulationsgewebes, wie es die Abbildungen 4 und 5 zeigen. In diesem spezifischen Granulationsgewebe werden ebenso wie in den Knötchen ziemlich viele Tuberkelbazillen (im Schnittpräparat) nachgewiesen. Die Granulationsherde reichen zum Teil bis an die Oberfläche heran, sind aber niemals ausgesprochen keilförmig, vielmehr überall ganz regellos geformt. Zur Bindegewebsbildung ist es erst hier und da und nur auf ganz kurze Strecken hin gekommen; derartiges in Entwicklung bereits fortschreitendes Granulationsgewebe findet sich immer in Anlehnung an etwas ältere und größere tuberkulöse Herde. Die umschlossenen Harn-

kanälchen zeigen fast durchweg starke Atrophie und Nekrobiose, sie sind vielfach schon zu kleinsten, indifferenten Gebilden verkümmert (siehe Textfig. 4 c und 5 e). Dagegen sind die im gleichen Bereich liegenden Glomeruli meist noch auffallend gut erhalten (Textfig. 4 b und 5 d); allenfalls erscheinen sie etwas verkleinert und zellärmer, aber nirgends hyalin verödet. Gegen das Gesunde hin wächst das Granulationsgewebe offenbar sehr lebhaft weiter; man sieht deutlich, wie überall feine Rundzellenausläufer sich zwischen die benachbarten Tubuli vorschieben und die Tendenz zeigen, mit den nächstgelegenen Granulationsherden in Verbindung zu treten. Selbst die jüngsten Tuberkel sind schon von derartigem Granulationsgewebe in entsprechend geringerem Umfange umgeben. Tuberkulös verengte oder gar obliterierte Gefäße sind nicht nachweisbar.

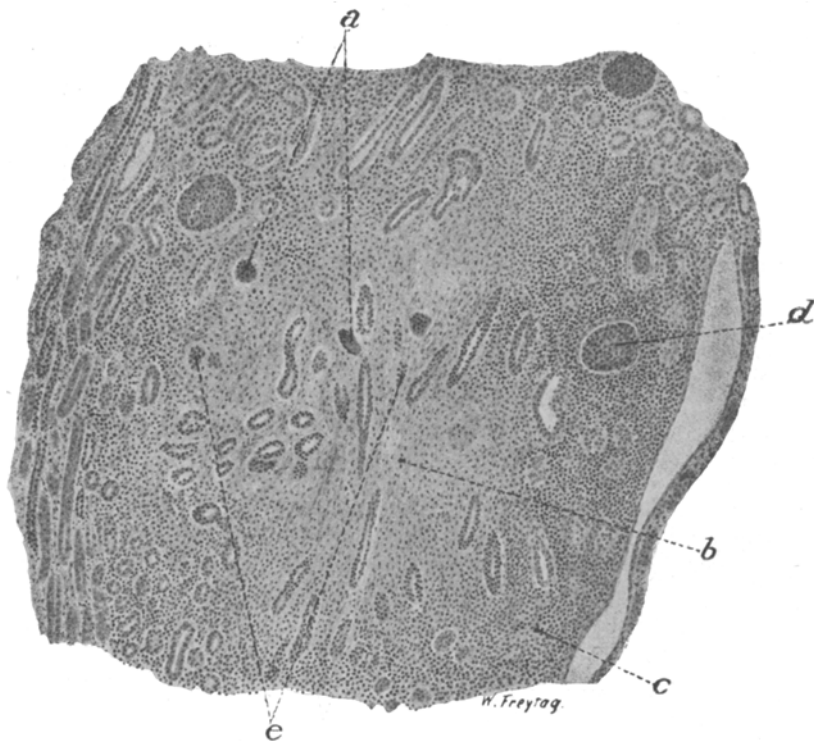


Fig. 5. Granulierende tuberkulöse Nephritis. Vergr. 70/1.

*a* = Langhanssche Riesenzellen, *b* = vorwiegend Epitheloidzellen, *c* = Lymphocyten, *d* = noch erhaltener Glomerulus, *e* = atrophierende Harnkanälchen.

Alle diese Veränderungen betreffen zwar nur die Rinde, jedoch haben sich auch im Markbereich einzelne Tuberkel nachweisen lassen, die entsprechend dem Verlauf der geraden Harnkanälchen längsoval erscheinen; auch sie sind von sehr unscharfer Umgrenzung, namentlich an den beiden Polen, indes ist es zur Bildung einer größeren Granulationsgewebszone nicht gekommen.

Besonders bemerkenswert ist noch der histologische Befund der zugehörigen Leber. Hier finden sich nämlich reichliche bis miliare Tuberkel, die nur zum kleinen Teil rund und scharf umschrieben erscheinen, größtenteils aber Rundzellenausläufer in die Umgebung entsenden. Diese schieben sich häufig zwischen die einzelnen Balken und Zellen ein Stück weit vor, noch mehr aber verlaufen sie zwischen den Azini. Am größten und fortgeschrittensten sind diese Ausläufer bei solchen Tuberkeln, die im Bereich der Glissonschen Kapsel liegen. Hier kann man sogar von einer eben beginnenden Zirrhose sprechen, die bereits relativ viel neugebildete Gallengänge

aufweist. Dagegen ist die Glissonsche Kapsel überall da, wo zufällig noch keine Tuberkel entstanden sind, so gut wie unverändert. Die sonst so regelmäßige Azinusstruktur und Balkenstrahlung ist etwas verwischt und namentlich in der unmittelbaren Umgebung der Tuberkelausläufer, wo sich auch schon atrophierende Zellen finden, bereits deutlich zerstört — ein Beweis des beginnenden Leberumbaus.

Auch für die Milz gewinnt man den Eindruck, daß die vielen hier vorhandenen submiliaren Tuberkel sich von dem Milzgewebe kaum abheben, vielmehr in dieses überzufließen scheinen, was allerdings bei dem großen Reichtum der Milz an gleichartigen Zellen sich schwer entscheiden läßt. Die Lungentuberkel dagegen sind fast sämtlich scharf umschrieben und abgerundet; nur einige von ihnen zeigen wieder verwischte Grenzen und einwandfreie, zum Teil recht dicke, in die Septen ausstrahlende Rundzellenausläufer.

Auch Myokard und Pankreas wurden auf derartige Veränderungen hin geprüft, indes ließen sich in den durchsuchten Schnitten keinerlei tuberkulöse oder sonstige Veränderungen feststellen.

Ganz ähnlich ist der Fall 2. Hiervon standen mir nur fertige histologische Präparate von Herrn Geheimrat M. B. Schmidt zur Verfügung; die übrigen mikroskopischen Organbefunde muß ich daher außer acht lassen. Der Nierenbefund gleicht im wesentlichen dem des 1. Falles, so daß ich ihn noch kürzer erledigen kann.

Es handelt sich wiederum um ein kindliches Individuum, um die dreijährige Anna M. (Friedh. Sekt. Nr. 95, 17. 5. 1913).

Es fand sich hier eine ausgedehnte und starke Drüsentuberkulose und eine frische bronchogene Aussaat in den Lungen.

Mikroskopisch imponiert die Niere auf den ersten Blick als akute interstitielle Nephritis. Es bestehen nämlich in der Rinde sehr reichliche und dichtstehende Infiltrate verschiedener Größe, deren Hauptmasse von Rundzellen gebildet wird. Bei genauer Untersuchung lassen sich aber neben den Rundzellen wiederum die mannigfachsten Zellgebilde feststellen, wie sie sich in einem jugendlichen Granulationsgewebe finden. Vor allem aber sind die Infiltrate dadurch ausgezeichnet, daß sich in ihnen vielfach wiederum unscharf begrenzte Tuberkel und spezifische Herde ohne Knötchenform nachweisen lassen, mit denen das diffuse Granulationsgewebe die engsten histologischen Zusammenhänge erkennen läßt. Auch hier sind im Bereich der vielen Granulationsherde die gewundenen Harnkanälchen in Atrophierung begriffen, die Glomeruli aber noch intakt. In Reifung begriffenes Bindegewebe ist hier noch nicht vorhanden; der Prozeß ist trotz seiner größeren Ausdehnung offenbar noch jünger als der im ersten Falle. Eine Bazillenfärbung wurde nicht ausgeführt.

In den beiden beschriebenen Fällen handelt es sich demnach um eigentümliche interstitielle Entzündungserscheinungen in den Nieren tuberkulöser Kinder. Es ist keineswegs das typische Bild der akuten interstitiellen Nephritis, wie sie etwa nach Diphtherie beobachtet wird. Für eine solche Form hat sich auch weder klinisch noch pathologisch-anatomisch eine veranlassende Noxe feststellen lassen. Vielmehr ist die interstitielle Entzündung scheinbar ganz regellos in mehr oder minder großen, unregelmäßigen Herden über das Organ verteilt. Diese imponieren als ganz jugendliches zellreiches Granulationsgewebe, das durch eingelagerte Tuberkel und durch flächenhafte tuberkulöse Herde ohne erkennbare Knötchenform spezifischen Charakter erhält. Auch sind in dem einen daraufhin untersuchten Falle Tuberkelbazillen innerhalb der Entzündungsherde nachgewiesen worden. Nach der obigen Beschreibung weist das mikroskopische Bild deutlich darauf hin, daß ein inniger Zusammenhang zwischen den histologisch einwandfrei tuberkulösen Partien einerseits und den umliegenden, scheinbar unspezifischen Partien des im

Nierenparenchym eingelagerten Granulationsgewebes andererseits besteht. Beide müssen unbedingt auf ein und dieselbe Noxe zurückgehen, wobei möglicherweise der Prozeß mit den spezifischen Veränderungen begonnen hat, denen sich die weitere, indifferent erscheinende Granulationsgewebsbildung unmittelbar angeschlossen hat. Wir haben also in beiden Fällen eine frische tuberkulös-granulierende Nephritis vor uns.

Es ist nun ohne weiteres anzunehmen, daß mit dem Fortbestehen einer derartigen granulierenden Entzündung auch eine allmähliche Ausreifung des Granulationsgewebes Hand in Hand geht, und daß es dabei zu reichlicher Bindegewebsbildung und somit zu narbiger Schrumpfung kommen muß. Dadurch werden solche multiplen Schrumpfungen schließlich zu dem Bilde der tuberkulösen Schrumpfniere führen, wie sie von Ceelen und Schönberg beschrieben und weiter oben bereits besprochen wurde. Diese spezielle Form der tuberkulösen Schrumpfniere in der Einteilung Schönbergs ist demnach das Resultat einer granulierenden tuberkulösen Nephritis.

Ich konnte im Laufe der Zeit noch manche Niere mit Miliartuberkulose untersuchen und mich davon überzeugen, daß die hier vorkommenden Tuberkel sehr häufig auffallend unscharf begrenzt sind und sich stellenweise diffus in der Umgebung verlieren. Stärkere Grade von granulierender tuberkulöser Entzündung wie die beiden hier beschriebenen Fälle sind aber zweifellos selten; ihr Folgezustand, die Schrumpfniere, ist dementsprechend noch seltener.

Zur sicheren Diagnose dieser granulierenden Nephritis genügt natürlich nicht nur ihr Vorkommen bei tuberkulösen Individuen überhaupt, sondern es gehört dazu der Nachweis ihres tuberkulösen Charakters im Mikroskop. In typischen Fällen, wie in den hier geschilderten, wird man einwandfreie histologische und bakteriologische Zeichen ohne weiteres finden. Es können aber gerade die histologischen Spezifika stark in den Hintergrund treten, so daß man Mühe haben wird, sie zu suchen, wie das ja in tuberkulösem Granulationsgewebe anderer Lokalisation ebenfalls gar nicht so selten ist. Schließlich kann die Entzündung scheinbar sogar ganz unspezifisch sein, obwohl auch hierfür die tuberkulöse Genese angenommen werden muß. Hierhin gehört einer der Fälle Schönbergs. Es handelt sich dabei um eine 40jährige Frau, deren operativ entfernte Niere weder makroskopisch noch mikroskopisch direkte Anhaltspunkte für Tuberkulose außer einigen kleinen Nekrosen zeigte, und die charakterisiert war durch herdförmige, oberflächlich narbig eingezogene Partien mit hochgradiger Lymphozyteninfiltration und Zerstörung der Harnkanälchen bei nur geringem Ergriffensein der Glomeruli. Da sich jedoch in Antiforminpräparaten wiederholt Tuberkelbazillen in mittlerer Zahl fanden, andererseits aber keinerlei anderweitige tuberkulöse Erkrankung des Organismus nachweisbar war und demnach eine bloße Bazillenausscheidung mit dem Urin wohl ohne weiteres ausgeschlossen werden konnte, so dürfte hier eine zwar anscheinend unspezifische, aber doch sicher tuberkulöse granulierende Nephritis vorliegen. Dabei mag dahingestellt bleiben, ob der Tuberkelbazillus wirklich ein histologisch

völlig indifferentes Granulationsgewebe zu schaffen vermag oder ob in derartigen Fällen nicht doch etwa hier und da spezifische Veränderungen vorhanden sind, die erst nach systematischer Durchsuchung einer größeren Anzahl von Schnitten sich finden lassen.

Einen dem letztgenannten ähnlichen Fall beschreibt auch W. Fischer<sup>31</sup>, den er bei der Nierenuntersuchung von 90 tuberkulösen Individuen beobachtete. Bei einem zweijährigen Kinde mit chronischer Lungentuberkulose und Meningitis tuberculosa (ohne Miliartuberkulose) fanden sich mikroskopisch keine typischen Nierentuberkel, dagegen in zahllosen Herden kleine, sehr dichte Zellwucherungen in der Rinde, insbesondere in der Umgebung der Glomeruli. Verkäsungen waren nicht nachzuweisen, wohl aber an sehr vielen Stellen reichliche Mitosen in den Epithelien der Harnkanälchen und vielfach auch mehrkernige Epithelzellen. Tinktoriell wurden hierbei Tuberkelbazillen einwandfrei festgestellt.

Hierhin gehören ferner 4 von A. Heyn<sup>47</sup> beschriebene Fälle von zahlreichen unregelmäßigen Schrumpfungsherden der Niere mit positivem Tuberkelbazillenbefund ohne spezifische histologische Zeichen bei tuberkulösen Individuen. Die Herde waren leicht gegen andere ähnliche Prozesse abzugrenzen. Eine Gefäßwandtuberkulose kam als Ursache dafür nicht in Betracht. Heyn schließt aus diesen Beobachtungen, daß ganz allgemein „in der Niere der Tuberkelbazillus Entzündungsherde hervorrufen kann, welche ihren Ausgang nicht immer in Verkäsung zu nehmen brauchen, sondern, ohne diesen Umweg einzuschlagen, durch bindegewebige Schrumpfung unter Bildung einer Narbe ausheilen können“.

Alle diese beschriebenen Fälle einschließlich unserer eigenen Beobachtungen sind also charakterisiert durch herdförmiges oder schließlich auch diffus werdendes Auftreten eines Granulationsgewebes, dessen Bildung auf den Tuberkelbazillus zurückgeht und dessen tuberkulöse Natur sich mehr oder minder deutlich histologisch offenbart; im weiteren Verlauf der Granulationsgewebsreifeung kommt es zu Schrumpfungerscheinungen, namentlich auf Kosten der gewundenen Harnkanälchen, und schließlich zu dem Bilde der tuberkulösen Schrumpfniere Schönbergs, Ceelens und anderer Autoren. Damit haben wir prinzipiell die gleichen Vorgänge, wie wir sie oben für die Leber eingehend besprochen. Auch dabei fanden wir ein durch den Tuberkelbazillus veranlaßtes, histologisch ebenfalls stellenweise als spezifisch erkennbares Granulationsgewebe, das mit seinem Weiterwachsen zu einem fortschreitenden Parenchymuntergang und so zur tuberkulösen Zirrhose führt. Das Wesentliche beider Prozesse ist demnach die granulierende tuberkulöse Entzündung auf Kosten des Organparenchyms. Schönberg, der beide Krankheitsbilder getrennt bearbeitete, hat auf das prinzipiell Gleichartige beider Vorgänge in keiner Weise hingewiesen<sup>1)</sup>. Auch bei andern Autoren fand ich diesen Ver-

<sup>1)</sup> Nachtrag bei der Korrektur: Aus einer inzwischen erschienenen weiteren Arbeit Schönbergs (Korr.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1917, Nr. 50), in der er „die Beziehungen der Tuberkulose zu Schrumpfungsprozessen in Leber und Nieren“ gemeinsam bespricht, geht dies ebenfalls nicht mit genügender Deutlichkeit hervor.

gleich nirgends angedeutet. Es ist eben bisher niemals in so bestimmter Form, wie mir das zum Verständnis des Wesens beider Prozesse nötig erscheint, von einer tuberkulösen Granulationsgewebsbildung in drüsigen Organen, insbesondere von einer granulierenden Hepatitis und Nephritis gesprochen worden.

Als besondere Schwierigkeit bei der mikroskopischen Diagnostizierung der tuberkulösen Leberzirrhose hatten wir oben erörtert, daß man stets genau darauf zu achten hat, ob die tuberkulösen Veränderungen wirklich überall den erforderlichen innigen Zusammenhang mit dem interstitiell-entzündlichen Gewebe erkennen lassen, oder ob etwa die Tuberkulose lediglich eine zufällige Sekundärkomplikation einer präformierten Leberzirrhose anderer Ätiologie darstellt. Diese Frage ist bei der entsprechenden Nierenerkrankung meist etwas leichter zu beantworten. Im Gegensatz zur einfachen akuten interstitiellen Nephritis ist die tuberkulöse Nephritis mehr durch unregelmäßig geformte und verstreute Herde ohne Keilform charakterisiert, es scheinen die bei der interstitiellen Entzündung oft vorhandenen Hämorrhagien sowie das Ödem zu fehlen, dafür aber Epitheloid- und Granulationszellen in wechselnder Zahl aufzutreten. Ausschlaggebend sind aber wiederum die jeweils vorhandenen oder fehlenden engen histologischen Beziehungen zwischen Tuberkeln und dem entzündlichen Gewebe, welche zu entscheiden haben, ob die Tuberkulose die Ursache oder nur eine Komplikation der Nephritis darstellt. Eventuell wird auch eine Bazillenfärbung Aufschluß geben, obwohl man sich dabei bewußt sein muß, daß bei tuberkulösen Personen auch eine völlig gesunde Niere als Ausscheidungsorgan einzelne Tuberkelbazillen aufweisen kann; wissen wir doch längst von klinischen Untersuchungen her, daß in Blut und Urin Tuberkulöser gar nicht so selten Tuberkelbazillen nachweisbar sind, auch wenn keine spezifische Affektion des uropoëtischen Apparates und keine Allgemeinerkrankung vorliegen.

Löhlein <sup>79</sup> hat in seiner letzthin erschienenen Arbeit über Schrumpfnieren ebenfalls die Frage ihrer etwaigen tuberkulösen Ätiologie angeschnitten, dabei aber nur deren Entstehungsmöglichkeit infolge einer Arteriitis tuberculosa obliterans besprochen. Daß es dabei zu herdförmiger Nierenschrumpfung kommen kann, gibt er ohne weiteres zu. Er erkennt auch als ausgezeichnetes Beispiel hierfür den Fall Ceelens an, hält aber den ersten Fall Schönbergs für zweifelhaft, da er „an und für sich der Feststellung ganz vereinzelter Tuberkel entscheidende Bedeutung für die Beurteilung der Pathogenese einer Narbenniere nicht beimessen“ möchte. Die zweite, später erschienene Abhandlung Schönbergs war Löhlein bei Abfassung seiner Arbeit offenbar noch unbekannt. Aus dieser aber werden außer der tuberkulösen Arteriitis auch noch andere mögliche Entstehungsweisen einer tuberkulösen Schrumpfniere ersichtlich und durch Beispiele erläutert. Zwar muß Löhlein sicher recht gegeben werden, wenn er dem Vorhandensein von Tuberkeln an sich kaum eine Bedeutung beimißt, es wurde das Gleiche ja auch von mir ausdrücklich und wiederholt betont; andererseits aber glaube ich den Nachweis des Zusammenhangs der Tuberkel mit dem interstitiell-entzündlichen Gewebe wenigstens für die von uns beobachteten Fälle erbracht zu haben. Es muß



demnach auch eine als Endresultat der granulierenden tuberkulösen Entzündung entstehende Schrumpfniere anerkannt werden.

Die für die beiden großen drüsigen Organe Leber und Niere nunmehr festgestellte Tatsache, daß auf rein tuberkulöser Basis eine echte interstitielle Entzündung und schließliche Zirrhose entstehen kann, weckte in mir die Frage, ob nicht etwa auch für die großen Speicheldrüsen, für Pankreas, Parotis, Submaxillaris und Sublingualis, in denen ja die chronische interstitielle Entzündung mit Indurierung des Organs ebenfalls ein bekanntes und gar nicht so seltenes Vorkommnis darstellt, die nämliche granulierende tuberkulöse Entzündung als mögliche Ursache dieser Prozesse nachzuweisen ist, ob es also auch echte tuberkulöse Zirrhosen der Mund- und Bauchspeicheldrüsen gibt.

Wenden wir uns, um diese Verhältnisse zu prüfen, zunächst den Mundspeicheldrüsen zu. Die bisherigen Literaturangaben über tuberkulöse Erkrankungen derselben sind noch ziemlich spärlich. Bei weitem am häufigsten wird noch die Tuberkulose der Parotis beschrieben. Hohmuth<sup>50</sup> konnte bis zum Jahre 1911 im ganzen 20 Fälle von Parotistuberkulose zusammenstellen und ihnen einen weiteren Fall aus eigener Beobachtung hinzufügen. Seitdem sind anscheinend keine einschlägigen Publikationen mehr erschienen.

Einige dieser Mitteilungen enthalten nun in der Tat einen mehr oder minder deutlichen Hinweis auf interstitielle Wucherungsprozesse in der Umgebung der tuberkulösen Veränderungen. So gibt schon der Italiener de Paoli<sup>89</sup>, der zum ersten Male 1893 eine Parotistuberkulose beim Menschen beobachtete, an, daß die mit typischen, zum Teil schon verkästen Tuberkeln einhergehende Erkrankung im interlobulären Gewebe intensiver als im benachbarten Drüsenparenchym war. In einem zweiten, späteren Falle sah er eine starke entzündliche Reaktion des Gewebes mit sekundärem Auftreten von Rundzellen. Borchard<sup>17</sup> beschreibt einen Fall von Parotistuberkulose, der durch sehr dichtstehende Epitheloidzellentuberkel nach Art der großzelligen tuberkulösen Hyperplasie der Lymphdrüsen charakterisiert war. Dazwischen fanden sich teils schmälere, teils breitere Züge von mononukleären Lymphozyten und nur mehr sehr wenig Parotisdrüsensubstanz. Das Ganze machte nach Borchardt den „Eindruck, als ob das Drüsengewebe förmlich von Lymphozyten überschwemmt und durch die umgebenden tuberkulösen Granulationswucherungen erdrückt würde“. Degenerations- und Entzündungserscheinungen an den noch erhaltenen Drüsenresten fehlten hier.

Besonders instruktiv in dieser Hinsicht ist ein interessanter Fall, den Beneke von Puppel<sup>95</sup> in einer Dissertation bearbeiten ließ. Es handelt sich um die operativ entfernte rechte Ohrspeicheldrüse eines 26jährigen Mannes mit gleichzeitiger Fußgelenkstuberkulose. Die histologische Untersuchung der Parotis ergab das Vorhandensein eines unverkennbar chronischen tuberkulösen Prozesses mit Verkäseungen und fibröser Umwandlung der Knötchen, doch zeigte die Erkrankung noch frische Infiltrationszonen von tuberkulösem Charakter, sie war also zweifellos

noch im Fortschreiten begriffen. Die zahlreichen tuberkulösen Herde lagen innerhalb des fibrösen Maschenwerks der Drüse. Ihre Außenschicht zeigte bald ein sehr zellreiches junges Granulationsgewebe, bald fibröse Abkapselung. In dem lockeren Gewebe zwischen den Parotisdrüsengängen bildete sich ein sehr zellreiches, aus lymphoiden, epitheloiden und Riesenzellen sich zusammensetzendes Granulationsgewebe aus, das oft die Drüsenschläuche umfaßte und einschloß. Die Drüsengänge, die normalerweise nur ein einschichtiges oder zweischichtiges Epithel haben, zeigten an diesen Stellen eine sehr lebhaft Wucherung der Drüsenepithelien nach dem Lumen zu, die manchmal fast bis zum völligen Verschluß der Drüsenschläuche führte. Beim Fortschreiten der Tuberkulose wurden die Drüsenschläuche in die Knötchenbildung mit einbezogen. Diesem Zerstörungsprozeß des ausgebildeten Parotidgewebes durch den tuberkulösen Prozeß arbeitete andererseits ein regenerativer Vorgang entgegen. Es fanden sich nämlich zahlreiche Fettgewebsläppchen, die in hochgradiger lymphoider Umwandlung begriffen waren, analog den lymphoiden Umwandlungen des Fettknochenmarks oder auch des gewöhnlichen Fettgewebes bei übermäßiger Lymphdrüsenanlage, und in solchen lymphoid umgewandelten Bezirken war die Ausbildung eigenartiger Drüsenaussprossungen zu konstatieren. Zur Bildung richtiger Drüsenläppchen war es nirgends gekommen.

Puppel sieht in diesen letztbeschriebenen Erscheinungen auf Grund weiterer Untersuchungen ein entwicklungsgeschichtliches, die Regeneration der Speicheldrüsen bestimmendes Gesetz. Im gleichen Sinne äußert sich Beneke<sup>12</sup> bei Gelegenheit der Demonstration eines weiteren Falles von Parotisdrüsentuberkulose durch Danielsen<sup>29</sup> im ärztlichen Verein zu Marburg. Für uns ist diese Feststellung und überhaupt der ganze Fall aber nach anderer Richtung hin von wesentlicher Bedeutung. Wir sahen aus der obigen Beschreibung der histologischen Befunde, daß es sich hier um eine im Parotisdrüseninterstitium lokalisierte spezifische Entzündung handelt, die durch Bildung von echten Knötchen und diffusem tuberkulösen Granulationsgewebe charakterisiert ist. Da nun das Weiterschreiten des Prozesses auf Kosten des angrenzenden Parenchyms vor sich geht und Hand in Hand damit regenerative Vorgänge — an den Drüsen vielfach in Gestalt lebhafter Epithelproliferation nach dem Lumen zu, im entzündlich veränderten Interstitium in Form reichlicher junger Drüsenaussprossungen — zu konstatieren sind, so haben wir damit ganz analoge Erscheinungen wie die des Leberumbaus bei der tuberkulösen Leberzirrhose: in beiden Fällen tuberkulöse interstitielle Entzündung, allmählicher Untergang des angrenzenden Parenchyms, kompensatorische Wucherung anderer Parenchymabschnitte und schließlich kleine Drüsengangsaussprossungen im entzündlich gebildeten Gewebe. Ich möchte also die eigentümlichen Drüsengangsaussprossungen Puppels den neugebildeten Gallengängen an die Seite stellen. Allerdings schreibt Puppel dem der Drüsengangneubildung vorangehenden Auftreten der Lymphozyten die ganz bestimmte physiologische Bedeutung zu, das vorhandene Fettgewebe umzuwandeln; es scheint mir jedoch ein wesentlicher Unterschied im Auftreten dieser Lymphozyten gegenüber

dem der rein entzündlichen Rundzelleninfiltration bei der Leberzirrhose nicht zu bestehen, sagt doch auch Beneke ausdrücklich, daß eine derartige Mischung von Fettgewebe, Lymphoidgewebe und aussprossenden Drüsengängen, die im fötalen Leben zur Norm gehört, sich im späteren Leben bei Entzündungsvorgängen und bei Tumoren der Parotis sich wiederfindet, in besonders charakteristischer Weise aber bei der Tuberkulose. Auch ist in fast allen übrigen Mitteilungen über Parotistuberkulose der große Reichtum an Lymphozyten ausdrücklich vermerkt.

Nach allem haben wir hier zweifellos eine granulierende tuberkulöse Parotitis vor uns, welche bei weiterem Bestehen wohl zu einer tuberkulösen Parotiszirrhose geführt haben würde, die der tuberkulösen Leberzirrhose in allem entspricht.

Über eine Tuberkulose der Glandula submaxillaris habe ich nur drei Angaben in der Literatur finden können. Die erste davon stammt von Aievoli<sup>2</sup>, der einen bei einem sonst gesunden Manne beobachteten Fall beschreibt. Er fand in der Unterkieferspeicheldrüse teils beginnende, teils typisch gebaute, teils regressive und teils fibrös vernarbte Tuberkel mit positivem Bazillenbefund. Der Ausgangspunkt der Tuberkulose war schwer festzustellen, doch waren die Veränderungen vorwiegend im periazinösen Gewebe und zwar längs der Ausführungsgänge und in den Lymphräumen lokalisiert.

Die zweite einschlägige Mitteilung ging ebenfalls von italienischer Seite aus. Arcoleo<sup>4</sup> beobachtete eine Tuberkulose der linksseitigen Unterkieferspeicheldrüse bei einem 27jährigen Bauer. Die total exstirpierte Drüse hatte die ungefähre Form und Größe eines Enteneis und eine ungewöhnlich derbe Konsistenz. Nur die zentralen Partien waren weich und verkäst, sie enthielten spärliche Tuberkelbazillen. Die beiden Polabschnitte zeigten dagegen eine deutliche azinöse Zeichnung mit derben Bindegewebszügen. Histologisch war hier die drüsige Struktur fast durchweg schlecht erhalten. Es fanden sich nur uncharakteristische Kanäle, vielfach mit starker Zellwucherung nach dem Lumen zu und dazwischen mehr oder minder reichliche Lymphozyteninfiltrate. An andern Stellen waren auch diese indifferenten Kanäle und damit jede Spur des ursprünglichen Parenchyms geschwunden, es herrschte dann ein Bindegewebe vor, in welchem spärliche epitheloid- und tuberkelbazillenhaltige Riesenzellen sowie auch typisch gebaute Tuberkelknötchen, oft mit mehreren Riesenzellen, eingelagert waren. Auch ließen sich verkäste Knötchen nachweisen sowie solche, die von jugendlichem Granulationsgewebe umgeben waren, während wieder andere zur fibrösen Abkapselung neigten.

Das Charakteristische dieses Falles von Arcoleo ist also die starke Sklerosierung des Organs auf dem Boden einer tuberkulösen Infektion. Die Indurierung ist, nach der Beschreibung zu urteilen, zweifellos die direkte Folge der Tuberkulose und nicht etwa eine zufällige Nebenerscheinung. Am Parenchym sind regressive Prozesse festzustellen, die zum allmählichen Schwund desselben unter gleichzeitigem Auftreten zunehmender lymphozytärer Infiltration führen. Doch auch gewisse regenerative Vorgänge sind unverkennbar, nämlich die Umwandlung des

Drüsengewebes in indifferente Schläuche und vor allem die zelligen Proliferationen ihrer Wandung nach dem Lumen zu. Demnach liegt auch hier wieder, lediglich durch eine tuberkulöse Infektion veranlaßt, eine Art Zirrhose — wenigstens in einem Teil der Unterkieferspeicheldrüse — mit umbauähnlichen Erscheinungen vor.

Arcoleo hat dann noch eine Reihe von Tierversuchen ausgeführt. Es gelang ihm leicht, auf dem Blut- und Lymphwege die Submaxillaris tuberkulös zu infizieren. Vom Ausführungsgang her war die Infektion des Organs viel schwieriger, sie glückte erst bei künstlicher Sistierung der Speichelsekretion. Seine Experimente bestätigen die klinische Beobachtung, denn auch hier trat, vom perilobulären Bindegewebe ausgehend, eine rasch zunehmende Reaktion ein, die zur Sklerosierung des ganzen Organs führte. Bei direkter Inokulation entstanden neben tuberkulösen Abszessen noch Läsionen, die ebenfalls eine Indurierung der Submaxillaris hervorriefen.

Die dritte Angabe über Submaxillaristuberkulose stammt von französischer Seite, sie ist ebenfalls tierexperimenteller Natur. Pinoy<sup>91</sup> suchte nämlich die Unterkieferspeicheldrüse auf dreifachem Wege tuberkulös zu infizieren: durch Injektion der Tuberkelbazillenkultur in die Karotis, zweitens in das Drüsenparenchym und drittens in den Whartonschen Gang nach vorheriger Lähmung der Sekretionsnerven, um ein allzu schnelles Hinausspülen der Bazillen zu verhindern. Während der erste Impfmodus miliare Knötchen im ganzen Parenchym ergab, traten bei intraglandulären Injektionen auffallend rasch neben verkästen Stellen derbe Bindegewebszüge auf. Diese erhebliche Narbengewebsbildung war noch auffallender bei der Impart vom Whartonschen Gang aus. Schon nach 3 Wochen war die Drüse narbig verändert und viel kleiner und härter als die gesunde; die Drüsenelemente erwiesen sich als mehr oder weniger atrophisch und im Absterben begriffen. Da Pinoy nur sehr geringe spezifische Veränderungen in der Drüse fand, so hielt er diese für Zufallsprodukte infolge unbeabsichtigter Lädierung eines Kanälchens bei der Injektion und leugnete darum die Möglichkeit einer Infektion der Parotis mit Tuberkelbazillen durch den Drüsengang. Im Gegensatz zu dieser Auffassung erscheint mir aber auch eine andere Annahme zulässig, daß es sich hier nämlich doch um eine experimentell erzeugte Tuberkulose handelt und zwar um eine granulierende Form derselben mit reichlichem Granulationsgewebe und relativ wenigen spezifischen Merkmalen. Mit Sicherheit wage ich das natürlich nicht zu entscheiden, zumal mir die betreffende Arbeit nicht im Original zugänglich war.

Diese wenigen Beobachtungen berechtigen aber doch wohl schon zu dem Schluß, daß eine Zirrhosenbildung auf rein tuberkulöser Basis auch in der Unterkieferspeicheldrüse möglich ist.

Die bisher noch spärlichen Berichte über tuberkulöse Erkrankung der Glandula submaxillaris vermag ich nun um einen weiteren Fall aus unserem Institut zu bereichern, der zudem im Rahmen der uns hier interessierenden Fragen höchst bemerkenswert ist.

Am 31. 10. 1916 wurde uns (von Herrn Privatdozent Dr. Lobenhoffer) die rechte Submaxillardrüse einer 53jährigen Patientin zur Diagnosenstellung zugesandt. Angeblich hatte sich die Speicheldrüse vor reichlich 3 Monaten vergrößert und war nun wegen des Verdachtes einer malignen Neubildung operativ entfernt worden.

Das uns vorliegende Präparat (Prot. Nr. 351) ist über hühnereigroß, grobgranuliert und auffallend derb. Beim Einschneiden ist deutliches Knirschen wahrnehmbar.<sup>6</sup> Die Schnittfläche zeigt

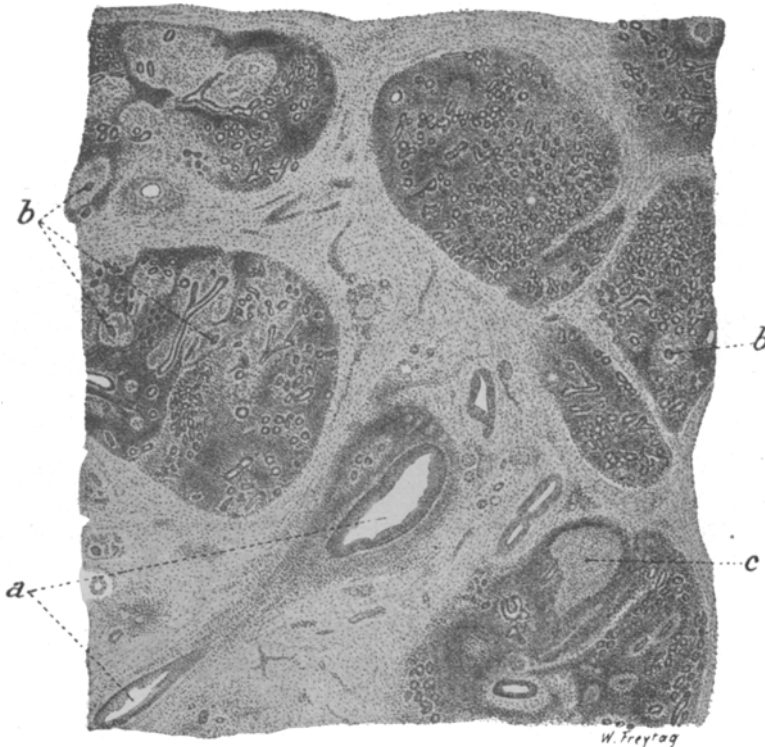


Fig. 6. Chronische interstitielle Entzündung der Glandula submaxillaris mit nachträglicher Tuberkulose. Vergr. 20/1.  
*a* = Ausführungsgang mit Tuberkulose, *b* = Tuberkel mit Riesenzellen, *c* = Keimzentrum im lymphatischen Gewebe.

in netzförmiger Anordnung eingesunkene Züge, stellenweise bis zu 3mm Dicke, offenbar aus derbem Bindegewebe bestehend, und dazwischen bis fast linsengroße, prominente, bräunliche Gewebsmassen, die im wesentlichen wie unverändertes Speicheldrüsengewebe aussehen. Weitere Schnittflächen weisen die gleichen Verhältnisse auf. Der Ausführungsgang erscheint leer, zum Teil kolabiert, von derben Strängen umsäumt, seine Innenwand aber recht weich. Das ganze Bild erinnert unwillkürlich an das einer Laënnecschen Leberzirrhose. An einer anhaftenden bohnen- großen Lymphdrüse sind irgendwelche Veränderungen mit freiem Auge nicht zu erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine chronische interstitielle Entzündung der Submaxillardrüse und macht so das makroskopische Bild und die Ähnlichkeit mit der Laënnecschen Leberzirrhose verständlich (siehe die Textfigg. 6 und 7). Schmälere und breitere

Züge von derbem, straffem Bindegewebe, größtenteils schon hyalin degeneriert, mit nur wenigen spindelförmigen und mehrzipfeligen Zellen und einigen eingelagerten Rundzellen, umschnüren ringförmig die restierenden Parenchyminseln, ohne in dieses selbst dissezierend einzudringen. Nur einzelne Ausläufer, meist ebenfalls von reiferem Fasergewebe gebildet, schieben sich landzungenartig in die Läppchen hinein. Die einzelnen Läppchen bestehen aber keineswegs aus intaktem Speicheldrüsengewebe; vielmehr sind sie in der Hauptmasse zusammengesetzt aus dichtgedrängten Lymphozyten, zwischen denen meist nur ziemlich wenig von dem ursprünglichen Drüsengewebe mehr zu sehen ist. Letzteres stellt sich nahezu ausschließlich als kleine, aus uncharakteristischen Zellen aufgebaute Kanäle dar, die zum Teil serösen drüsigen Gebilden ähneln. Von den typischen

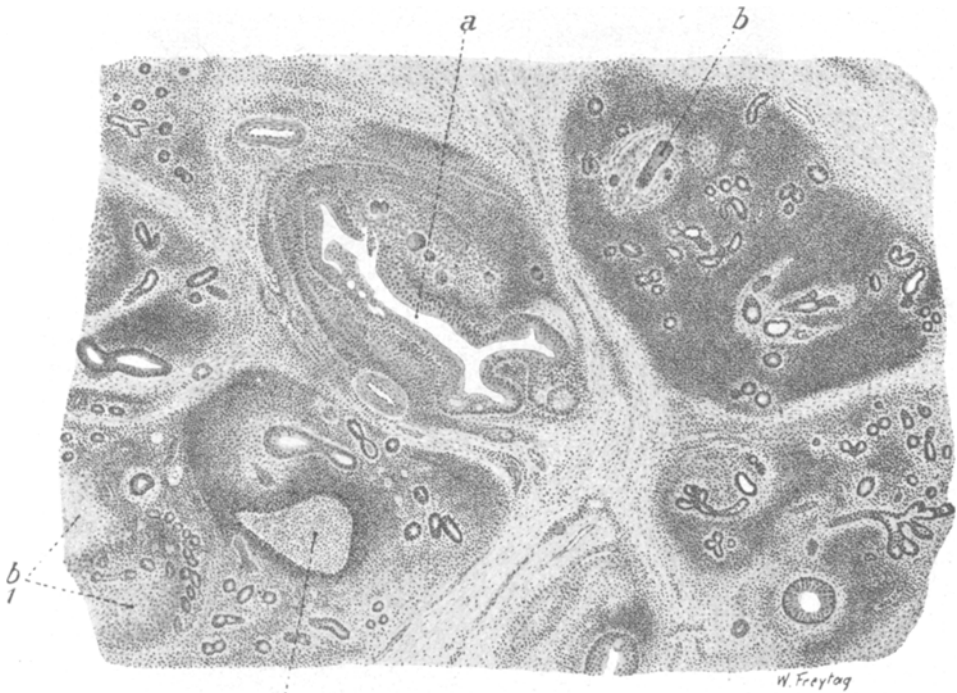


Fig. 7. Chronische interstitielle Entzündung der Glandula submaxillaris mit nachträglicher Tuberkulose. Vergr. 40/1.

*a* = Ausführungsgang, stark tuberkulös affiziert, *b* = Tuberkel mit besonders großer Riesenzelle, *b*<sub>1</sub> = solche mit Verkäsung, *c* = Keimzentrum im lymphatischen Gewebe.

serösen und mukösen Drüsenelementen und von Halbmonden ist so gut wie nichts mehr vorhanden. Die Zellen der schlauchförmigen, indifferenten Gebilde sind vielfach im Zustande der Atrophierung und fettigen Degeneration; zuweilen liegen sie mehrfach geschichtet übereinander bis zum völligen Verschuß des Lumens, doch sind sie in der Regel nur in einer einzigen Ringschicht anzutreffen. Auch plumpe, unregelmäßige Aussprossungen, oft ohne erkennbares Lumen, finden sich hier und da, namentlich an den Stellen stärkster lymphatischer Infiltration, wo sie stellenweise gegen die dichten Rundzellenkomplexe der Umgebung nur schwer sich abgrenzen lassen. In den Lymphozytenhaufen finden sich reichliche helle, großzellige, rundliche oder birnförmige Gebilde von scharfer Umgrenzung und submiliarer bis miliarer Größe, die zweifellos als Keimzentren anzusprechen sind (*c* in Textfigg. 6 und 7). Außerdem finden sich hier aber noch andere miliare Knötchen, vorwiegend aus Epitheloidzellen bestehend, vielfach mit beginnender zentraler Nekrose bis

zur ausgesprochenen Verkäsung, sowie mit einzelnen, zum Teil recht großen Langhansschen Riesenzellen (b bzw.  $b_1$  in Textfigg. 6 und 7). Diese Tuberkel, denn darum handelt es sich, sind sämtlich in den Speicheldrüsenresten und den Lymphozytenmassen lokalisiert. Sie haben alle ausgesprochen kugelige Form, sind nirgends von einer bindegewebigen Kapsel umgeben und stehen auch zu den Bindegewebszügen und deren Ausläufern in keinerlei Beziehung. Selbst da, wo sie in unmittelbarer Nähe des Bindegewebes liegen, fehlt jede Verbindung mit diesen, wie auch aus den Abbildungen gut ersichtlich ist. Im Bereich des dicken Bindegewebes fand ich nur ein einziges Knötchen; hier biegen die derben Bindegewebszüge zu beiden Seiten bogenförmig aus; von einer Ausstrahlung des Bindegewebes, das sicherlich wesentlich älter als der noch ziemlich junge Tuberkel ist, ist nicht das geringste zu sehen. Zeichen einer etwaigen abgeheilten Tuberkulose bestehen nirgends. Die Wandung des Whartonschen Ganges und seiner Hauptverzweigungen ist mit Tuberkeln reichlich durchsetzt; sie konfluieren vielfach und zeigen deutliche Verkäsung, wie dies auch aus den Textfigg. 6 (bei a) und noch besser 7 (ebenfalls bei a) ersichtlich ist; es handelt sich dabei um zwei verschiedene Ausführungsgänge. Das geschichtete hohe Zylinderepithel derselben ist stellenweise nekrotisiert, aber noch nicht abgestoßen. Eine tuberkulöse Exulzeration des Ganges hat sich nicht feststellen lassen. Das Lumen ist überall leer, es enthält auch kein Sekret. Auch die Hauptverzweigungen weisen hier und da Wandtuberkel oder dicht angrenzende Knötchen auf. Die Gefäßwände derselben sind intakt. Bei spezifischen Färbungen lassen sich einige einwandfreie Tuberkelbazillen in den Knötchen und im Innern von Riesenzellen nachweisen, nicht aber außerhalb der Tuberkel und insbesondere nicht im Bereich des Bindegewebes. Die erwähnte anhaftende Lymphdrüse besitzt ebenfalls große Keimzentren, ist jedoch frei von tuberkulösen oder sonstigen Veränderungen. Ferner findet sich an der Außenwand der Unterkieferspeicheldrüse etwas Fettgewebe, dagegen nichts davon im Innern der Drüse.

Wir haben demnach in dem hier beschriebenen Falle die Kombination einer chronisch-interstitiellen Entzündung mit einer Tuberkulose in der Glandula submaxillaris vor uns, und es erhebt sich nun die Frage, ob ein kausaler Zusammenhang analog den Verhältnissen bei der tuberkulösen Leberzirrhose besteht, wie wir dies oben im Falle Arcoleos annehmen durften, mit dem ja unser Fall eine gewisse Ähnlichkeit ohne weiteres erkennen läßt. Die Antwort ergibt sich aus dem histologischen Bilde. Die chronische Entzündung hat zweifellos ein gewisses Alter. Die große Ausdehnung des Bindegewebes, seine derbe Beschaffenheit, seine Kernarmut und seine stellenweise vorgeschrittene hyaline Entartung lassen die Angaben der Patientin, daß die Anschwellung seit 3 Monaten besteht, durchaus glaubwürdig erscheinen; die Dauer des entzündlichen Prozesses dürfte damit keineswegs als zu gering angegeben sein. Andererseits muß nun die Tuberkulose noch als relativ jung bezeichnet werden. Zwar bestehen schon deutliche regressive Vorgänge, doch kann die Affektion erst wenige Wochen alt sein, auf alle Fälle aber ist sie jünger als der erstgenannte Prozeß.

Es könnte der Einwand erhoben werden, daß die chronisch-interstitielle Entzündung doch möglicherweise das Resultat einer alten, vielleicht sogar ausgeheilten tuberkulösen Infektion wäre, und daß die jetzt vorhandene frische Tuberkulose nur das Wiederaufflackern des Prozesses oder eine sekundäre Neuinfektion darstelle. Demgegenüber muß betont werden, daß die jetzt vorliegende Tuberkulose nicht die geringste Tendenz zur Granulationsgewebsbildung und zur bindegewebigen Vernarbung zeigt. Alle Tuberkel, auch die etwas größeren und verkästen, liegen innerhalb der Azini, sie sind scharf umgrenzt, ohne in das umgebende Gewebe

irgendwo überzufließen, sie zeigen keinerlei Bestreben, mit dem vorhandenen Bindegewebe in Verbindung zu treten, selbst da nicht, wo ihnen diese Möglichkeit leicht gegeben ist. Auch haben sich keine Reste einer früheren tuberkulösen Entzündung in dem Bindegewebe auffinden lassen, desgleichen in diesem keine Tuberkelbazillen, letztere vielmehr lediglich innerhalb der Tuberkel. Damit steht unser Fall in scharfem Gegensatz zu dem oben zitierten Falle Arcoleos, bei dem die Tuberkel meist im Bindegewebe selbst lagen und zu dessen Bildung Anlaß gegeben hatten. Wir gelangen also zu dem Schlusse, daß wir es hier mit einer einfachen, unspezifischen, chronisch-interstitiellen Entzündung und rein zufälliger sekundärer frischer Tuberkulose der Unterkieferspeicheldrüse zu tun haben.

Die Ursache der chronischen interstitiellen Entzündung bleibt dabei unaufgeklärt; auch Anamnese und klinischer Befund ergeben keinen Anhaltspunkt dafür.

Die Frage nach dem Ausgangsort und dem Infektionsmodus ist für den vorliegenden Fall nicht sicher zu entscheiden, zumal eine anderweitige Körpertuberkulose nicht nachweisbar ist. Ich möchte indes vermuten, daß die Infektion auf dem Wege des Ductus Whartoni stromaufwärts vor sich gegangen ist. Hierfür sprechen die deutlich verkästen Wandtuberkel dieses Ganges und seiner Hauptäste und die Beziehungen einzelner Tuberkel zu den Verzweigungen der Ausführungsgänge. Diese Annahme erscheint auch ohne weiteres verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Sekretion in einer derartig stark geschädigten Submaxillardrüse vielleicht völlig sistierte, zum mindesten aber aufs schwerste beeinträchtigt war, so daß eine Infektion von der Mundhöhle her durch den leeren Gang besonders leicht ermöglicht war. Dies stände im Einklang mit den experimentellen Feststellungen Arcoleos, daß die Submaxillaris nur bei Behinderung der Speichelsekretion mit Tuberkelbazillen zu infizieren ist.

Einer kurzen Erörterung bedarf noch das Vorhandensein des lymphatischen Gewebes mit den großen Keimzentren. Daß sich überhaupt lymphatisches Gewebe in einer Mundspeicheldrüse findet, ist an sich gar nichts Besonderes; man kann es auch in gesunden Speicheldrüsen oft genug nachweisen. Borchardt<sup>17</sup> hat auch eine Reihe gesunder Speicheldrüsen (Parotiden) daraufhin eigens untersucht und mit Leichtigkeit lymphadenoides Gewebe inmitten der Drüsenläppchen feststellen können. Auffällig ist dagegen hier der hohe Grad der Lymphozytenansammlungen und vor allem die eingelagerten großen Follikel mit den Keimzentren. Es könnte dies eine Teilerscheinung einer allgemeinen Hyperplasie der lymphatischen Apparate sein, um so mehr, als die anhaftende Lymphdrüse die nämlichen starken Veränderungen aufweist. Es besteht indes noch eine zweite Möglichkeit, daß nämlich das Auftreten des follikelhaltigen lymphadenoiden Gewebes die Folge der vorausgegangenen interstitiellen Entzündung darstellt. Wir sehen ja eine Lymphfollikelbildung in den verschiedensten Organen auftreten, sobald diese entzündlich verändert sind, so im Uterus, in der Tube (J. Gutt<sup>40</sup>) usw. Für die unmittelbar neben der Submaxillaris befindliche Lymphdrüse würde dann das Gleiche gelten, da sie



ebenfalls an der vorherigen Entzündung teilgenommen haben kann. Noch eine dritte Möglichkeit wäre aber denkbar; es könnte das lymphatische Gewebe der Submaxillaris erst der frischen Tuberkulose sein ausgedehntes Auftreten zu verdanken haben. Dann wäre es, wie es vielfach von verschiedenen Autoren geschehen ist, als Abwehrmaßregel und Schutz gegen die weitere Ausbreitung der Tuberkulose aufzufassen.

Über eine etwaige Tuberkulose der Glandula sublingualis habe ich nirgends Angaben in der Literatur finden können. Ich verfüge auch bisher nicht über eigene einschlägige Beobachtungen. Im wesentlichen darf aber das bei der Parotis und Submaxillaris Gesagte auch hierfür wohl seine Gültigkeit behalten.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse im Pankreas. Eine tuberkulöse Affektion der Bauchspeicheldrüse gilt ja, ebenso wie die der Mundspeicheldrüsen, als äußerst selten, und nur recht wenige Literaturangaben existieren hierüber. Immerhin ist es bemerkenswert, daß Kudrewetzky<sup>72</sup> im Jahre 1892 bei Chiari in Prag durch systematische Pankreasuntersuchungen tuberkulöser Individuen unter 129 Fällen 13mal eine Tuberkulose desselben feststellte, also in etwa 10%. In 9 von diesen Fällen handelte es sich um miliare Tuberkel, in zweien um eine aus der Nachbarschaft fortgeleitete Tuberkulose; die beiden noch übrigen Fälle zeigten eine in bezug auf die Genese unklare tuberkulöse Erkrankung.

Kann nun die Tuberkulose des Pankreas ebenfalls in Form einer granulierenden Entzündung auftreten und zur Zirrhose führen? Im Lehrbuch von Schmaus-Herxheimer (11. u. 12. Aufl., 1915, S. 656) finden wir folgenden Passus: „Bei der indurierenden Entzündung des Pankreas findet man, analog wie in andern drüsigen Organen, neben einer Atrophie der drüsigen Teile eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes oder Fettgewebes, Prozesse, welche zur Verkleinerung und Schrumpfung des Organs führen. Ein solcher Prozeß wird auch öfter im Laufe der Tuberkulose und der Lues beobachtet.“ Eine ähnliche Notiz findet sich in dem alten Lehrbuch von Birch-Hirschfeld, während die Lehrbücher von Aschoff und von Kaufmann lediglich die große Seltenheit der Pankreastuberkulose verzeichnen.

Lohéac<sup>80</sup> beschreibt in seiner Arbeit über Pankreastuberkulose 2 Fälle, bei denen es sich um verkäste Tuberkel mit Sklerosierung des umgebenden Gewebes handelt. Auch Klippel<sup>83</sup> fand in einer Bauchspeicheldrüse verkäsende Lymphknoten mit gleichzeitiger Pankreassklerose. Ebenso beobachtete Lefas<sup>76</sup> 2 Bauchspeicheldrüsen, die außer einer Tuberkulose — einzelne Knötchen im Interstitium im ersten Fall, verkäste Lymphdrüsen im Pankreasinnern im zweiten — auch eine peri- und intralobuläre junge Bindegewebsentwicklung aufwiesen; ob diese etwa als Folge der Tuberkulose anzusehen ist, läßt Lefas unerörtert. Martina<sup>83</sup> erwähnt in seiner hauptsächlich von klinischen Gesichtspunkten aus geschriebenen Arbeit über chronische interstitielle Pankreatitis beiläufig, daß „bei allgemeiner Tuberkulose die chronische interstitielle Pankreatitis häufiger vorkommt“, ohne indes hierfür Belege aus der Literatur oder eigene Beobachtungen anzuführen.

Größere Leichenuntersuchungen über diese Frage liegen bisher nur von Gilbert und Weil<sup>36</sup> vor. Diese beiden Autoren unterzogen die Bauchspeicheldrüsen von 25 tuberkulösen Individuen einer eingehenden histologischen Prüfung auf feinere Läsionen und stellten die Befunde in Parallele mit den jeweiligen Leberveränderungen. Echte spezifische Knötchen mit Verkäsung fanden sie nur in 3 Fällen, und zwar zweimal bei tuberkulöser Peritonitis und einmal bei Miliartuberkulose. In einem dieser 3 Fälle war außerdem eine beträchtliche intra- und interlobuläre Sklerose des Pankreas vorhanden. Eine solche Sklerose wurde aber auch in 12 weiteren Fällen festgestellt, bei denen histologische Spezifika einer Tuberkulose fehlten; dabei handelte es sich einmal um eine tuberkulöse Peritonitis, zweimal um eine Miliartuberkulose, je einmal um eine akute und eine subakute Lungentuberkulose und 7mal um eine chronische Phthise. Ferner bestand in mehreren Fällen eine geringe oder auch deutliche parenchymatöse Pankreatitis, und nur in 6 Fällen war die Bauchspeicheldrüse völlig unverändert. Gilbert und Weil sehen daher in der Pankreaszirrhose die „*réaction ordinaire de l'imprégnation tuberculeuse*“, während für die Leber tuberkulöser Individuen die echte Zirrhose selten sei und hier die Verfettung im Vordergrund des Bildes stehe.

Diese an menschlichen Bauchspeicheldrüsen gemachten Beobachtungen finden ihre volle Bestätigung durch mannigfache Tierversuche. So stellten Klippel und Chabrol<sup>64</sup> bei experimenteller Pankreastuberkulose fest, daß die Hauptveränderungen sich im Bindegewebsgefäßapparat abspielten, gleichgültig, ob das benutzte Infektionsmaterial virulent oder abgeschwächt war, und ob dies unter die Haut oder in die Leber oder in den Pankreasausführungsgang injiziert wurde. Im Parenchym fehlten dagegen spezifische Veränderungen fast konstant. „*Il existe*“, so schreiben sie, „*toujours une réaction interstitielle le long des vaisseaux capillaires, depuis la présence de polynucléaires, de macrophages, d'éléments lympho-conjonctifs, voire même de cellules épithéloïdes, jusqu'à l'aboutissant terminal, la sclérose organisée.*“ Über die feineren histologischen Zusammenhänge zwischen den spezifischen Knötchen und der interstitiellen Wucherung äußern sie sich nicht.

In ähnlicher Weise beobachtete auch Carnot<sup>22</sup> nach Verimpfung von Tuberkelbazillen in den Pankreasausführungsgang oder direkt ins Gewebe hinein am häufigsten eine Zirrhose des Organs ohne Tuberkelbildung. Salomon und Halbron<sup>100</sup> gelangten zu analogen Ergebnissen bei ihren Tierversuchen.

Sonstige einschlägige Befunde habe ich bei Durchsicht der Literatur nicht entdecken können. Auch die vorerwähnte beachtenswerte Arbeit von Kudrewetzky „Über Tuberkulose des Pankreas“ enthält keine Angaben über derartige Veränderungen, abgesehen von der in einem Falle (Nr. 12) festgestellten „kleinzelligen Infiltration der benachbarten Drüsenläppchen“ um einen fast erbsengroßen käsigen Pankreasherd herum. Eigene Beobachtungen stehen mir ebenfalls bisher nicht zur Verfügung, doch sind Untersuchungen hierüber im Gange.

Wenn ich aber jetzt bereits davon überzeugt bin, daß sich auch in der Bauch-

speicheldrüse vermittelt der granulierenden tuberkulösen Entzündung eine echte Zirrhose entwickeln kann, obgleich ein tuberkulöses Granulationsgewebe im Pankreas bisher noch niemals einwandfrei beobachtet worden ist, so stützt sich diese meine Ansicht einmal auf die oben zitierten Feststellungen verschiedener Autoren, dann aber vor allem auf die bereits bewiesenen analogen Vorgänge in Leber, Niere und ganz besonders den entsprechend gebauten Mundspeicheldrüsen. Daß die Bauchspeicheldrüse unter den verschiedensten Bedingungen in gleicher Weise wie beispielsweise die Leber mit interstitiell-entzündlichen Prozessen reagiert, ist ja hinlänglich bekannt. Ich brauche nur an die bei Leberzirrhose auf alkoholischer Basis gar nicht so selten gleichzeitig bestehende Pankreasinduration zu erinnern. Ferner sind die Veränderungen bei der Lues, bei der kongenitalen-sowohl wie bei der erworbenen, in beiden Organen oft ganz analog. Auch auf dem Boden einer Malaria, bei der es ja ebenfalls zur Leberzirrhose kommen kann, ist eine chronische interstitielle Pankreatitis (Martin <sup>82</sup>, Prione <sup>94</sup>) beobachtet worden.

So darf man wohl auch von einer tuberkulösen Pankreaszirrhose als Resultat einer granulierenden tuberkulösen Entzündung sprechen. Aus den oben angegebenen menschlichen und tierischen Beobachtungen ergibt sich allerdings nicht, ob dabei ebenfalls ein Umbau des Organs stattfindet, doch ist dies in Analogie zu der Leber und erst recht zu den Mundspeicheldrüsen als höchst wahrscheinlich zu erachten. Auch hier würde der Umbau dann wieder die Folgeerscheinung der interstitiellen Prozesse, also den sekundären Vorgang, darstellen.

---

Überblicken wir nunmehr die geschilderten Vorgänge an Leber, Nieren, Pankreas und Mundspeicheldrüsen noch einmal im Zusammenhang, so haben wir gesehen: Es kommt in all diesen drüsigen Organen auf dem Boden einer tuberkulösen Infektion derselben zur Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes, das auf Kosten des Parenchyms weiter wuchert, wobei meist bestimmte, durch den Bau des betreffenden Organs jeweils bedingte Bahnen bevorzugt werden, und das dann in weiterem Verlauf seiner Reifung einer Schrumpfung anheimfällt und so schließlich das Bild einer chronisch-interstitiellen Organentzündung, einer Zirrhose, hervorruft. Das gemeinsame Charakteristikum dieser tuberkulösen Zirrhose der Leber, des Pankreas und der Mundspeicheldrüsen sowie der hier besprochenen Form der tuberkulösen Schrumpfniere ist also die spezifische Granulationsgewebsbildung, die „granulierende tuberkulöse Organentzündung“. Diese Auffassung in so praeziser Form habe ich bei keinem der vielen Autoren, die sich mit einschlägigen Studien befaßt haben, gefunden, aber unsere obigen Überlegungen an der Hand der beweiskräftigen histologischen Bilder scheinen mir mit völliger Sicherheit zugunsten dieser Ansicht gedeutet werden zu können. Man wird daher in Zukunft bei systematischer Besprechung der genannten drüsigen Organe der disseminierten akuten und chronischen Miliartuberkulose einerseits und

den großen käsigen Konglomerattuberkeln andererseits noch die Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes, die granulierende tuberkulöse Entzündung, als dritte Erscheinungsform gegenüberzustellen haben.

Was die Erreger dieser prinzipiell gleichartigen Prozesse anbetrifft, so darf wohl auch für Niere, Pankreas und Mundspeicheldrüse alles das Geltung haben, was oben bereits bei der Leber hervorgehoben wurde, d. h. es liegt wohl in allen Fällen eine besonders abgeschwächte Tuberkelbazillenart vor, eventuell auch eine ausnahmsweise starke Resistenz des Trägers. Es besteht aber noch die Möglichkeit, daß die Tuberkelbazillen zwar ihre volle Virulenz besitzen, dafür aber in entsprechend viel geringerer Menge vorhanden sind. Diese Vorstellung stützt sich auf folgende Überlegung: Wenn in einem Organ, etwa der Leber, eine granulierende tuberkulöse Entzündung auftritt, so ist doch anzunehmen, daß die dabei wirk-samen Tuberkelbazillen, falls diesen eine erheblich abgeschwächte Virulenz zukommt, in andern drüsigen Organen ebenfalls nur abgeschwächt tätig sind und so auch hier eine gleiche granulierende Entzündung veranlassen müßten. Wenn dagegen an Stelle der veränderten Virulenz eine verringerte Anzahl der Kochschen Bazillen eine ursächliche Rolle spielt, so würde es ohne weiteres verständlich erscheinen, warum immer nur in einem einzelnen Organ eine solche Zirrhose beobachtet wurde, sodaß bisher überhaupt niemand den Gedanken einer Wesensgleichheit all dieser Prozesse ausgesprochen hat. Ich bin indes doch der Meinung, daß in erster Linie eine Virulenzabschwächung von wesentlicher Bedeutung ist, um so mehr, als der erste der beiden von uns beobachteten Fälle von granulierender Nephritis zeigt, daß tatsächlich in allen möglichen Organen eine, wenn auch geringe, so doch unverkennbare Tendenz zur Granulationsgewebsbildung bestand. In der Leber konnte ja sogar stellenweise eine beginnende Leberzirrhose als Folge der tuberkulösen Leberinfektion festgestellt werden. Wahrscheinlich ist hierfür doch eine allgemeine Virulenzveränderung und weniger eine reduzierte Bazillenzahl verantwortlich zu machen.

Somit gibt es eine, allerdings verhältnismäßig seltene, Tuberkuloseform parenchymatöser Organe, die mit gewissen, weitaus häufigeren und geläufigeren Bildern der subakuten bzw. chronischen Tuberkulose der serösen Häute weitgehendste Analogien bietet. Wir wissen, daß bei tuberkulöser Pleuritis, Peritonitis und Perikarditis außer den Knötchen und der mehr oder minder ausgesprochenen exsudativen Entzündung auch ein spezifisches jugendliches Granulationsgewebe sich entwickelt, das um so deutlicher hervortritt, je mehr das akute Stadium dem chronischen sich nähert. Der histologische Bau dieses Granulationsgewebes und seine engen Beziehungen zu den in ihm eingebetteten Knötchen entsprechen in allem den obigen Befunden bei granulierender tuberkulöser Organentzündung. Wie bei dieser, so haben wir auch bei der tuberkulösen Pleuritis, Peritonitis und Perikarditis das Überfließen der Tuberkel in das umgebende Granulationsgewebe und im Falle längerer Dauer, vorausgesetzt daß es nicht zu ausgedehnter Verkäsung

kommt, die bekannten Vorgänge der Verbreiterung und Verdichtung des Granulationsgewebes, das allmähliche Schwinden der zelligen Elemente, den zunehmenden Reichtum an faserigen Gebilden, das Zurücktreten der spezifischen Veränderungen und schließlich die narbige Schrumpfung.

Noch markanter treten diese Verhältnisse bei der tuberkulösen Meningitis hervor. Im allgemeinen finden wir ja hierbei allerdings nur ein entzündliches Exsudat mit eingestreuten miliaren Knötchen, da es fast immer bereits in diesem frühen Stadium zu dem tödlichen Ausgang kommt. Es gibt aber zweifellos auch mehr chronischere, schleichend verlaufende Formen, und diese sind es, welche mit ganz diffuser Granulationsgewebsbildung einhergehen, analog den bisher besprochenen Bildern andersartiger Lokalisation. Auch in die Lehrbücher ist diese Tatsache aufgenommen worden. So lesen wir im Schmaus-Herxheimer (11. u. 12. Aufl., S. 773): „Sicher ist, daß die Erkrankung einen mehr chronischen oder doch subakuten Verlauf nehmen kann, wobei auch die Exsudation eine geringere ist und sich statt ihrer mehr produktiv-fibröse Prozesse in der Umgebung der Tuberkel ausbilden.“

Einen besonders hochgradigen und lehrreichen Fall dieser Art beschreibt Busse<sup>21</sup>. Es handelt sich dabei um eine chronische, zur Bildung narbiger Schwielen führende Entzündung der weichen Hirnhäute eines weiblichen Individuums mittleren Alters. Auf der Konvexität beiderseits befanden sich mehr unregelmäßig gestaltete, verschieden große, teils rundliche, teils zackige, graurote, flache Erhebungen von derber Konsistenz. Auf dem Durchschnitt sahen die Herde graurot bis grauweiß aus. Der dickste von ihnen war etwa 1,5 cm dick, die übrigen ihrer geringeren Größe entsprechend dünner. Alle waren nur auf die Pia mater beschränkt und setzten sich mit scharfer Grenze gegen das darunterliegende Rindengrau des Gehirns ab, ließen sich aber nicht ohne Substanzverlust davon trennen. Die mikroskopische Untersuchung ergab zum größten Teil ein festes derbes Bindegewebe, in welchem sich dichtere und dünnere Faserbündel in sehr verschiedener Weise durchflochten und durchkreuzten. Zwischen diesen kernarmen Feldern lagen vielfach Haufen verschiedener Größe und Gestalt, aus kleinen, intensiv färbaren Kernen bestehend. Einzelne dieser Zellhaufen stellten kleine, ungefähr kugelige, zirkumskripte Knoten dar, andere wieder waren mehr um die längs getroffenen Blutgefäße herum angeordnet und bildeten demnach auch länglich gestaltete Gruppen. An einigen Stellen sieht man auch nur eine oder mehrere Reihen solcher Kerne im Verlaufe der größeren Bindegewebsspalten. Die Form der einzelnen Zellen war in der Mitte der Komplexe meistens ausgesprochen rund, nach der Peripherie zu modifizierte sich die Gestalt allmählich zu Spindel- und Sternzellen. Die Kerne in dem angrenzenden Fasergewebe waren deutlich spindelförmig. Viele dieser Zellanhäufungen, jedoch nicht alle, schlossen eine Riesenzelle vom Langhansschen Typ ein. Diese Zellenhaufen lagen in gleicher Weise durch die ganzen Platten hin verstreut, ohne daß sich Unterschiede für die verschiedenen Zonen, etwa zwischen Ober- und Unterfläche der Pia, auffinden ließen. Regressive

Prozesse, wie Verkäsung oder Fettmetamorphose, waren nirgends feststellbar. Durch spezifische Färbung wurden sowohl innerhalb der Riesenzellen wie auch verstreut in dem Gewebe der Knötchen einzeln oder in Gruppen liegende Tuberkelbazillen nachgewiesen. Neben diesen älteren Herden fanden sich noch an der Hirnbasis, speziell im Bereich der Sylvischen Gruben, kleine, frischere Tuberkel. Mikroskopisch erwies sich aber auch hier die Pia diffus mit kleinen Rundzellen infiltriert, ohne daß eine besondere Anordnung zu Knoten ersichtlich gewesen wäre.

Wir haben also in diesem Falle ein spezifisches Granulationsgewebe von beträchtlicher Ausdehnung und Dicke vor uns, das bei der Chronizität seines Bestehens eine ausgesprochene Tendenz zum Übergang in den fibrösen Zustand, zur Vernarbung, bekundet, deren Produkt die schwartigen und schwieligen Verdickungen der Pia bilden. Die so geschaffenen Veränderungen ähneln zwar denen der Syphilis, doch ist der positive Bazillenbefund für die tuberkulöse Ätiologie beweisend. Ganz analog, aber weniger hochgradig sind die tuberkulösen Veränderungen in einem Falle von Seitz<sup>104</sup>, den auch Busse vergleichsweise zitiert. Hier fanden sich am inneren Rande der Großhirnhemisphäre, ungefähr in der Mitte, zahlreiche Knötchen und daneben eine ziemlich ausgedehnte, sehnige, plattenartige Verdickung der weichen Hirnhäute. Eine genauere Beschreibung wird in diesem Falle indes nicht gegeben.

Wenn auch derartige ausgesprochen chronische Fälle bei dem rasch tödlichen Verlauf der Krankheit nur ausnahmsweise beobachtet werden können, so sind doch Andeutungen davon, d. h. subakute bzw. subchronische Formen der tuberkulösen Hirnhautentzündungen, gar nicht so selten. Bei diesen findet sich zwischen den Knötchen bereits eine diffuse Rundzelleninfiltration, zuweilen so ausgedehnt, daß die einzelnen Tuberkel in diese überzufließen scheinen, und daß man nicht immer entscheiden kann, ob man es mit echten Tuberkeln oder lediglich kleinen entzündlichen Infiltraten zu tun hat. So war es ja auch an der Hirnbasis in dem besprochenen Falle von Busse, wo die Affektion noch eine frischere war. Ähnliche Angaben finden sich in der Schilderung der mikroskopischen Befunde in einigen der Fälle, die W. Biber<sup>14</sup> unter M. B. Schmidt dem Studium der „Hämorrhagien und Gefäßveränderungen bei tuberkulöser Meningitis“ zugrunde legt. Biber gibt hier mehrfach die mehr oder weniger starke zellige Infiltration in der Umgebung der Knötchen und zwischen denselben an und zwar sowohl mit Bezug auf die in den weichen Häuten lokalisierten als auch die in die Hirnrinde vorgeschobenen Tuberkel. Auch die von ihm festgestellten Gefäßveränderungen, die diffuse kleinzellige Infiltration der Arterien- und Venenwände, bilden vielleicht nur Teilerscheinungen der beginnenden Entwicklung eines diffusen Granulationsgewebes. Ganz besonders gilt dies wohl für die Intimaveränderungen der Arterien, von denen Biber sagt: „Diese Zellen bilden ein Granulationsgewebe, dessen endgültiges Schicksal einerseits bindegewebige Veränderung, andererseits Nekrose sein kann; Tuberkelbazillen und echte Langhanssche Riesenzellen sowie Knötchenbildung kommen darin nicht vor.“

Schließlich können wir die granulierende tuberkulöse Organentzündung sogar mit der unter Bildung eines Fungus einhergehenden tuberkulösen Gelenkentzündung vergleichen. Bei dem Fungus handelt es sich ja um graurote, schwammige Massen tuberkulösen Granulationsgewebes, das nur sehr spärliche Knötchen und sonstige spezifische Elemente in sich birgt, meist auch auffallend wenig zur Verkäsung neigt und auf Kosten der normalen Synovialis lebhaft weiter wuchert. Mit dem Alterwerden des Prozesses macht sich eine fibröse Umwandlung des Granulationsgewebes bemerkbar, wobei histologisch der tuberkulöse Charakter noch mehr in den Hintergrund tritt als vorher. Hier haben wir also prinzipiell das Gleiche wie bei der tuberkulösen Hepatitis, Nephritis usw., vielleicht nur in noch gesteigertem Maße. Bemerkenswert ist, daß man im Fungus nur ganz außerordentlich wenig Tuberkelbazillen, oft erst nach sorgfältigstem Suchen, zu finden pflegt. Man kann hierin eine neue Stütze der oben ausgesprochenen Ansicht ersehen, daß solche granulierende Entzündungen auf eine geringere Intensität der wirk-samen Tuberkelbazillen zurückzuführen sind, mag diese nun, wie bei dem Fungus, auf einer verminderten Quantität oder, was ich für wahrscheinlicher halte, auf einer reduzierten Qualität, also auf einer Abschwächung der Virulenz, beruhen.

Auch der bei Knochentuberkulose auftretende Fungus, die sogenannte Caries carnosa, bildet in Aussehen und Entwicklung ein gewisses Analogon zur granulierenden tuberkulösen Organentzündung, während das gegenteilige Extrem, die käsige Ostitis, wieder mehr dem käsigen Konglomerattuberkel, etwa der Leber oder der Niere, entspricht.

---

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es steht außer Zweifel, daß auf rein tuberkulöser Basis, ohne Mitwirkung sonstiger ursächlicher Momente, beim Menschen eine echte Leberzirrhose entstehen kann. Dies geschieht durch Bildung eines tuberkulösen Granulationsgewebes, das, meist hämatogen auf dem Pfortaderwege, in multiplen Herden auftritt, dann durch Konfluenz derselben sich rasch diffus ausbreitet und dabei ausreift; und dessen Entwicklung entweder vorwiegend interazinös-annulär (atrophische Form) oder seltener intraazinös-dissezierend (hypertrophische Form) vor sich geht. Nach diesen Feststellungen, die durch die vielfach gemachten Beobachtungen spontaner und experimenteller Leberzirrhose tuberkulöser Ätiologie bei verschiedenen Tierarten im wesentlichen bestätigt werden, halten nur einige wenige der vielen als menschliche tuberkulöse Leberzirrhose bisher beschriebenen Fälle einer Kritik stand.

2. Der interstitielle Prozeß ist bei der tuberkulösen Leberzirrhose, wohl im Gegensatz zu andersartiger Ätiologie der Zirrhose,

stets als der primäre, der Umbau als der sekundäre Vorgang zu erachten. Das Endresultat kann trotz des unterschiedlichen Entstehungsmodus sich völlig gleichen.

3. Ein Milztumor, selbst noch so geringen Grades, gehört nicht zum reinen Bilde der tuberkulösen Leberzirrhose.

4. Ähnlich wie in der Leber kann es auch in den Nieren zur Entwicklung eines herdweise auftretenden und diffus sich verbreitenden tuberkulösen Granulationsgewebes mit nachträglicher Ausreifung und Vernarbung kommen. Auf diese Weise entsteht ein Teil der als tuberkulöse Schrumpfnieren zu bezeichnenden Fälle.

5. Auch in den drei großen Mundspeicheldrüsen sowie im Pankreas kann durch Entwicklung eines tuberkulösen Granulationsgewebes auf Kosten des Parenchyms das Bild einer chronisch-interstitiellen Entzündung entstehen. Dieser Prozeß scheint ebenfalls mit einem Organumbau einherzugehen und in allem der Leberzirrhose zu entsprechen.

6. Das Gemeinsame aller dieser Prozesse ist die granulierende tuberkulöse Entzündung drüsiger Organe, die bisher noch kaum Beachtung seitens der Pathologen gefunden hat und der subakuten bzw. chronischen tuberkulösen Entzündung seröser Häute (Pleura, Peritoneum, Perikard und Meningen) völlig entspricht und letzten Endes dem Fungus der Gelenke ähnelt. Man hat daher in Zukunft bei systematischer Besprechung der Tuberkulose drüsiger Organe der disseminierten akuten und chronischen Miliartuberkulose einerseits und den großen käsigen Konglomerattuberkeln andererseits noch die Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes, die granulierende tuberkulöse Entzündung, als dritte Erscheinungsform gegenüberzustellen.

7. Die Diagnose dieser Erkrankungen ist mit Sicherheit nur im Mikroskop zu stellen. Die jeweils vorhandenen oder fehlenden histologischen Zusammenhänge der Tuberkel einerseits und des interstitiell-entzündlichen Gewebes andererseits haben die Entscheidung zu liefern, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Prozessen oder nur eine zufällige Kombination besteht.

8. Als Erreger der genannten Prozesse kommen Tuberkelbazillen von abgeschwächter Virulenz in Betracht; eventuell spielen eine relativ geringe Anzahl der Bazillen sowie eine besonders gesteigerte Resistenz des Trägers dabei noch eine Rolle.

---



## Literatur.

1. Ackermann, Die Histogenese und Histologie der Leberzirrhose. Virch. Arch. Bd. 115, 1889, S. 216. — 2. Aievoli, Tubercolosi delle ghiandola sottomascellare. Journ. internaz. delle sc. med. XX, 1898. — 3. Alquier, Cirrhose de Laënnec et tuberculose hépatique. Compt. rend. de la soc. de biologie 1910, S. 266, nach Ztbl. f. Pathol. Bd. 21, S. 648. — 4. Arcoleo, Eugenio, Contributo clinico e sperimentale allo studio della tubercolosi delle glandula sottomascellare. Il Morgagni, Bd. 42, 1900, I. Teil, S. 593. — 5. Baginsky, A., Fall von Leberzirrhose. Sitzungsber. d. Ver. f. innere Med. u. Kinderhkd. v. 8. 11. 1909, Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 46, S. 2397. — 6. Baur, Erwin, Über komplizierende Bauchfelltuberkulose bei Leberzirrhose. Inaug.-Diss. Kiel 1900. — 7. Bartel, Julius, Zur Tuberkulosefrage. Wien. klin. Wschr. 1906, Nr. 16, S. 463. — 8. Bäumler, Verhandlungen des X. internat. Kongresses. Diskussionsbemerkung, Bd. 2, 5. Abt., S. 208, 1891. — 9. Derselbe, Über die Diagnose und Behandlung der Leberzirrhose. Deutsche med. Wschr. 1912, Nr. 5, S. 201 und Nr. 6, S. 249. — 10. Belgardt, Über Regenerationserscheinungen in der Leber des tuberkulösen Meerschweinchens. Inaug.-Diss. Berlin 1905. — 11. Bellangé, G., Etude sur la cirrhose graisseuse. Thèse de Paris, 1884. — 12. Beneke, Diskussionsbemerkung zur Demonstration von Danielsen (siehe Nr. 29). — 13. Bezançon und Griffon, V., Bull. et. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1903, p. 588, zit. nach O. Stoerk. — 14. Biber, Werner, Über Hämorrhagien und Gefäßveränderungen bei tuberkulöser Meningitis. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 6, 1911, S. 262. — 15. Blondin, T., Le rôle de bacille de Koch dans la genèse des certaines cirrhoses du foie „dites alcooliques“. Thèse de Paris 1905. — 16. Bock, Wilhelm, Über das Zusammentreffen von Leberzirrhose mit Tuberkulose. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1901. — 17. Borchardt, Ludwig, Die Tuberkulose der Parotis. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1903. — 18. Brandts, C. E., Über Wechselbeziehungen von Lymphosarkomatose und Tuberkulose; gleichzeitig ein Beitrag zur experimentellen Leberzirrhose. Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 14, S. 735. — 19. Braun, Karl, Über 50 Fälle von Leberzirrhose. Inaug.-Diss. Halle 1908. — 20. Brieger, Ludwig, Beiträge zur Lehre von der fibrösen Hepatitis. Virch. Arch. Bd. 75, 1879, S. 85. — 21. Busse, Otto, Über eine ungewöhnliche Form der Meningitis tuberculosa. Virch. Arch. Bd. 145, 1896, S. 107. — 22. Carnot, zit. nach Klippel und Chabrol. — 23. Ceelen, W., Über tuberkulöse Schrumpfnieren. Virch. Arch. Bd. 219, 1915, S. 68. — 24. Claude, Cirrhose expérimentale. Soc. méd. des hôp. 5. 6. 1903, La sem. méd. 1903, zit. nach Schönberg. — 25. Costantini, G., und Bottero, G., Sulla tubercolosi sperimentale del fegato. Gazz. intern. di med. e chir. 1912, Nr. 36, nach einem Referat im Ztbl. f. Bakt. Ref. 56, S. 618. — 26. Cyr, Contribution à l'étude de la cirrhose hépatique. Gaz. hebdom. 1881, zit. nach Lauth. — 27. Derselbe, Traité pratique des maladies du foie, 1887, zit. nach Lauth. — 28. Dalessandro, F., Contributo alla conoscenza delle cirrosi di origine tuberculare. Morgagni Archiv 1913, Nr. 9, nach einem Ref. im Ztbl. f. Path. Bd. 25, S. 322. — 29. Danielsen, Demonstration einer Parotistuberkulose im ärztl. Ver. zu Marburg a. d. L., 21. 2. 1907. Bericht der Münchn. med. Wschr. 1907, Nr. 14, S. 698. — 30. Deguy, M., Péritonite granuleuse et cirrhose atrophique. Archives générales de méd. 1898, Juin, vol. I, VIII série, t. IX, p. 670. — 31. Fischer, Walther, Über Nierenveränderungen bei Tuberkulose. Zieglers Beitr. Bd. 47, 1910, S. 372. — 32. Foerster, G., Die Leberzirrhose nach pathologisch-anatomischen Erfahrungen. Inaug.-Diss. Berlin, 1868. — 33. Fraenkel, A., Klinische Mitteilungen über Lebertuberkulose. Ztschr. f. klin. Med., 13. Bd., 1888, S. 174. — 34. Gaulier, Michel, Une variété de cirrhose tuberculeuse, la cirrhose hypoplasique. Thèse de Paris, 1910. — 35. Gilbert und Castaigne, De la cirrhose hypertrophique diffuse. Soc. méd. des hôp. 1901, La sem. méd. 1901, zit. nach Schönberg. — 36. Gilbert und Weil, Étude anatomo-pathologique comparative de tuberculose du foie et du pancréas. Arch. de méd. expérimentale t. 14, 1902, p. 729. — 37. Gordon, Dublin Quart. Journal XVII, 1854, zit. nach Lewerenz. — 38. Gougerot, Henri, Bacillose non-folliculaire. Étude historique, analytique, synthétique, clinique et expérimentale des réactions non-folliculaires des tissus au bacille de Koch. Thèse de Paris 1908. — 39. Derselbe, Reproduction expérimentale des cirrhoses tuberculeuses du foie. Revue de méd., 29. Jg., 1908, S. 81. — 40. Gutt, Jan, Über Lymphfollikelbildung in der menschlichen Tube. Inaug.-Diss. Basel, 1914. — 41. Hagen, Rich., Zur Kenntnis der chronischen interstitiellen Hepatitis. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br., 1893. — 42. Hanot, V., und Gilbert, Sur les formes de la tuberculose hépatique. Arch. génér. de méd. 1889, S. 515. — 43. Dieselben, Société de biologie, Paris, Sitzung vom 30. Jan. 1892; nach einem Ref. im Ztbl. f. Path. Bd. 3, S. 475. — 44. Hébrard, G., De la cirrhose du foie chez les enfants. Thèse de Lyon, 1886. — 45. Hérard und Cornil, La phthisie pulmonaire. 1867, zit. nach Lauth. — 46. Hertz, Richard, Zur Frage der Leberzirrhose tuberkulösen Ursprungs. D. med. Wschr. 1912, Nr. 36, S. 1692. — 47. Heyn, Arthur, Über disseminierte Nephritis bacillaris Tuberkulöser ohne Nierentuberkel. Virch. Arch. Bd. 165, 1901, S. 42. — 48. Hillier, Transact. of the clinic soc. London I, zit. nach Lewerenz. — 49. v. Hippel, E., Ein Fall von mul-

tiplen Zystadenomen der Gallengänge mit Durchbruch ins Gefäßsystem. Virch. Arch. 123, 1891, S. 473. — 50. Homuth, Otto, Parotistuberkulose. Beiträge zur klin. Chir. 74. Bd., S. 52. — 51. Huguenin, Bericht über die XVI. Tagung der D. Pathol. Ges. in Marburg a. d. L. vom 31. 3. bis 2. 4. 1913. Ztbl. f. Path. Bd. 24, 1913, S. 406. — 53. Hutinel, Bull. méd. 1889, zit. nach Schönberg. — 54. Hutton, British med. journ. 1883, zit. nach Lewerenz. — 55. Isaac, S., Zur Frage der tuberkulösen Leberzirrhose. Frankf. Ztschr. f. Path. 2. Bd., 1908, H. 1, S. 125. — 56. Joannovics, G., Über experimentelle Leberzirrhose. Wien. klin. Wschr. 1904, S. 767. — 57. Jagić, N., Klinische Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhosen. Wien. klin. Wschr. 1906, Nr. 35, S. 1058. — 58. Derselbe, Über tuberkulöse Leberzirrhose. Wien. klin. Wschr. 1907, Nr. 28, S. 849. — 59. Derselbe, Beitrag zur Pathogenese und Klinik der tuberkulösen Leberzirrhose. Wien. med. Wschr. Bd. 60, 1910, S. 2602. — 60. Jores, Über das Vorkommen von Gewebsatrophien und -hypertrophien in der Leber bei Tuberkulösen. Med. Klin. 1908, Nr. 38, S. 1446. — 61. Jousset, Soc. méd. des hôp., 1. 5. 1903. Ztbl. f. Path. Bd. 15, 1904, S. 462. — 62. Kern, W., und Gold, E., Über die Beziehung von Leberzirrhose zur Tuberkulose. Virch. Arch. Bd. 222, 1916, S. 78. — 63. Klippel, Le pancréas infectieux. Arch. génér. de méd. Nov. 1897. — 64. Klippel, M., und Chabrol, E., Sur la tuberculose expérimentale du pancréas. Comptes rendus de la soc. de biol. 1910, 2, 69, p. 347. — 65. Klopstock, Felix, Alkoholismus und Leberzirrhose. Virch. Arch. Bd. 184, 1906, S. 304. — 66. Derselbe, Über Milztumor; Ikterus und Aszites bei Leberzirrhose. Virch. Arch. Bd. 187, 1907. — 67. Derselbe, Zur Lehre von der Leberzirrhose. Berl. klin. Wschr. 1910, Nr. 33, S. 1532 u. Nr. 34, S. 1574. — 68. Kockel, R., Beitrag zur Histogenese des miliaren Tuberkels. Virch. Arch. Bd. 143, 1896, S. 574. — 69. Kretz, R., Über Leberzirrhose. Wien. klin. Wschr. H. 12, 1900. — 70. Derselbe, Verh. d. D. Pathol. Ges. Breslau 1904. — 71. Krompecher, E., Recherches sur le traitement des animaux tuberculeux par le méthode de Landerer et sur la virulence des Bacilles tuberculeux. Annales de l'Institut Pasteur 1900, Nro. 11, p. 723, zit. nach O. Pertik, Pathologie der Tuberkulose, Lubarsch-Ostertag, 8. Jg. II, 1902 (S. 141). — 72. Kudrewetzky, Über Tuberkulose des Pankreas. Ztschr. f. Heilk. Bd. 13, 1892 S. 101. — 73. Laure und Honorat, Etude sur la cirrhose infantile. Rev. mens. des mal. de l'enfance 1887, zit. nach Lauth. — 74. Lauth, G., Essai sur la cirrhose tuberculeuse. Thèse de Paris 1888. — 75. Lebert, Traité clinique et pratique de la phthisie pulmonaire et des maladies tuberculeuses des divers organes. 1879, zit. nach Lauth. — 76. Lefas, E., Étude anatomique de la tuberculose du pancréas. Arch. gén. de méd. vol. 186, nouvelle série IV, 1900, p. 312. — 77. Legg, Barthelémy Hosp. reports XIX, 1877, zit. nach Lewerenz. — 78. Lewerenz, Arthur, Leberzirrhose im Kindesalter. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br., 1895. — 79. Löhlein, M., Über Schrumpfnieren. Ziegler's Beitr. Bd. 63, 1917, H. 2, S. 570. — 80. Lohéac, J., Tuberculose du pancréas. Thèse de Paris 1892, zit. nach Lefas. — 81. Lorentz, Friedrich H., Die Leber in ihrem Verhalten zur Tuberkulose und Zirrhose. Ztschr. f. Tuberkulose Bd. 20, 1913, S. 232. — 82. Martin, zit. nach Martina. — 83. Martina, A., Über chronische interstitielle Pankreatitis. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 87, 1907, S. 499. — 84. Mauthner, Journ. f. Kinderkrankh. 26, zit. nach Schönberg. — 85. Meyer, Friedrich G. A., Beiträge zur pathol. Anatomie der Leber. Virch. Arch. Bd. 194, 1908, S. 212. — 86. Milian, Cirrhose atrophique tuberculeuse. Bul. soc. anat. 1900, zit. nach Gaulier. — 87. Moore, Cirrhosis of liver in a child. The med. Times 1881. — 88. Moroux, Des rapports de la cirrhose du foie avec la péritonite tuberculeuse. Thèse de Paris 1883 — 89. De Paoli, Tubercolosi delle ghiandole salivari. Perugia 1904, zit. nach R. Puppel. — 90. Pilli et, Alex. Henri, Étude d'histologie pathologique sur la tuberculose expérimentale et spontanée du foie. Thèse de Paris 1891. — 91. Pinoy, P. E., La glande sousmaxillaire et la tuberculose. Paris, Th. méd. 1899—1900, Nr. 141, zit. nach Puppel. — 92. Pitt, Two cases of cirrhotic liver in children in association with tuberculosis. The med. Times 1885. — 93. Pollag, Sigmund, Primäre Schilddrüsentuberkulose. Ztbl. f. Path. 1917, 28. Bd., H. 9, S. 215. — 94. Prione, Wien. med. Wschr. 1903, zit. nach Martina. — 95. Puppel, Richard, Die Tuberkulose der Parotis. Inaug.-Diss. Königsberg, 1905. — 96. Rilliet und Barthez, Traité clinique et pratique des maladies des enfants, 1843, t. III, zit. nach Lauth. — 97. Rothschild, Maximilian, Über Leberzirrhose im Kindesalter. Inaug.-Diss. Würzburg, 1898. — 98. Rouyé, E., Contribution à l'étude de la scléro-tuberculose du foie. Thèse de Paris 1906. — 99. Sabourin, Sur une variété de cirrhose hypertrophique du foie. Arch. phys. norm. et path. 1881, zit. nach Lauth. — 100. Salomon und Halbron, Étude comparée des réactions des îlots de Langerhans pancréatiques et des organes lymphoïdes dans la tuberculose expérimentale. Rev. de méd. 1910, p. 449, zit. nach Arnstein, Alfr., Chronische Pankreatitis, Ztbl. f. d. Grenzgebiete der Med. u. Chir. Bd. 15, 1912, S. 90. — 101. Schönberg, S., Leberzirrhose und Tuberkulose. Ziegler's Beitr. Bd. 59, 1914, S. 601. — 102. Derselbe, Über tuberkulöse Schrumpfnieren. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 78, H. 5 u. 6, 1913. — 103. Derselbe, Über tuberkulöse Schrumpfnieren. Virch. Arch. Bd. 220, 1915, S. 285. — 104. Seitz, Die Meningitis tuberculosa der Erwachsenen. Berlin 1874 (Fall 50, S. 193), zit. nach Busse. — 105. Simmonds, M., Über chronische interstitielle Erkrankungen

der Leber. D. Arch. f. klin. Med. Bd 27, 1880, S. 73. — 106. Steffen, A., Über chronische interstitielle Hepatitis. Jahrb. f. Kinderh., neue Folge, Bd. 41, 1896, S. 160. — 107. Stoerk, Oskar, Über experimentelle Leberzirrhose auf tuberkulöser Basis. Wien. klin. Wschr. 1907, Nr. 28, S. 847; Nr. 34, S. 1011; Nr. 35, S. 1048. — 108. Thiesen, Mathias, Über atrophische (Laënnec'sche) Leberzirrhose. Inaug.-Diss. Straßburg i. E., 1912. — 109. Triboulet, Cirrhose, alcoolisme et tuberculose. La semaine méd. 1903. — 110. Ullom, The liver in tuberculosis. Amer. Journ. of med. sc. 1909, zit. nach Thiesen. — 111. Vierordt, Osw., Über die Tuberkulose der serösen Häute. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 13, 1888, S. 174. — 112. Vix, Beitrag zur Kenntnis der Leberzirrhose im Kindesalter. Virch. Arch. Bd. 192, 1908, S. 266. — 113. Wagner, E., Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Leber. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 34, 1884, S. 520. — 114. Weigert, C., Die Wege des Tuberkelgiftes zu den serösen Häuten. D. med. Wschr. 1883, Nr. 31, S. 453 u. Nr. 32, S. 471. — 115. Widal und Bezançon, Cirrhose tuberculeuse expérimentale. Soc. de biol. 29. 12. 1894, zit. nach Stoerk. — 116. Zoa, P., Tubercolosi del fegato di origine splenica e splenomegalia tubercolare di origine epatica. La Tubercolosi Bd. 1, 1908, H. 1, S. 9.

## XI.

### Über das Spongioblastom und das Gliom.

Von

Prof. Dr. Hugo Ribbert  
in Bonn.

(Hierzu 15 Textfiguren.)

Der Umstand, daß die Geschwulst, die wir Gliom nennen, nicht nur in der Form auftritt, in der sie diese Bezeichnung mit Recht führt, in der sie sich also aus Gliazellen aufbaut, sondern daß sie zugleich oder allein aus Zellen zusammengesetzt sein kann, die in der Entwicklung des Zentralnervensystems weiter zurückliegen und dann als Spongioblasten bezeichnet werden, gibt mir Veranlassung, einer Besprechung dieser variablen Geschwulstart einige allgemeine Bemerkungen über die Ableitung der Tumoren vorzuschicken.

Die Geschwülste nehmen ihren Ursprung von bestimmten Zell- und Gewebearten, und zwar zu einem großen Teil schon während des Embryonallebens. Nach ihren Beziehungen zur Gewebsentwicklung lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. Die Geschwülste der einen gehen zurück auf Zellen, die den Keimzellen nahestehen. Ihre Anlage vollzieht sich in den ersten Zeiten der Entwicklung. Es sind Neubildungen, die sich entweder von abgesprengten Blastomeren ableiten wie die Epignathi und die Steißteratome oder von den Urkeimzellen der Keimdrüsen, die den Furchungskugeln noch gleichwertig sind. Sie liefern die Embryome. In die andere Gruppe gehören (vielleicht mit wenigen zu erwähnenden Ausnahmen) alle übrigen Tumoren. Sie bilden sich während der späteren embryonalen oder auch während der extrauterinen Entwicklung oder auch erst bei Erwachsenen. Sie entstehen aus den einzelnen Zellarten, die als solche schon deutlich erkennbar