

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. [Vorstand: Prof. Dr. Richard Paltauf.])

Zur Histogenese der typhösen Leberveränderungen.

Von

Dr. R. Hermann Jaffé,

Assistent. am Institut.

Mit 2 Textabbildungen.

In den älteren Arbeiten über Typhus abdominalis wurden bei Besprechung der histologischen Leberveränderungen neben Parenchymdegenerationen lymphoide Herde hervorgehoben, die, meist interacinös gelegen, sich bisweilen schon mit freiem Auge als kleine grauweiße Knötchen erkennen ließen (Friedreich, Granier, Wagner, Hoffmann, Siredey). Friedreich verglich sie mit den ähnlichen Knötchen bei der Leukämie, Wagner stellte sie den lymphoiden Wucherungen in den Darmfollikeln an die Seite. Sie entsprachen vollkommen der von Virchow gegebenen Definition der „Lymphome“, sie bestanden aus dichtgedrängten, einkernigen Rundzellen (Lymphzellen), die in einem feinen Netz von bindegewebigen Elementen eingebettet lagen. — Schon unter normalen Verhältnissen kommt bekanntlich namentlich bei jüngeren Individuen in wechselnder Menge lymphatisches Gewebe in der Leber vor (J. Arnold) und bei verschiedenen Infektionskrankheiten, zu denen auch der Typhus gehört, können sich besonders bei Kindern die Rundzellenansammlungen vergrößern und vermehren (Markuse).

Neben den Lymphomen erwähnten Fränkel und Simmonds in der Typhusleber umschriebene Bezirke von Koagulationsnekrose der Leberzellen mit sekundärer Einwanderung von Rundzellen. Die gleichen Beobachtungen machten Hanot, Osler und Opie. Reed legte auf die Nekroseherde, die er auch experimentell bei Kaninchen durch intravenöse Injektion von Typhusbacillen erzeugen konnte, das Hauptgewicht und sprach den Lymphomen Wagners jede Bedeutung ab. Das Zustandekommen der Nekroseherde wurde teils auf Bakterienembolien, teils auf Toxinwirkung zurückgeführt. Mac Crae and Klotz fanden 22 mal beim Typhus Nekroseherde in der Leber und sahen ihre Ursache in dem Zusammentreffen hyaliner Thromben mit der Wirkung eines diffusiblen Toxins. Gleich Fränkel und Simmonds vermißten auch sie in den Nekroseherden Typhusbacillen.

In seinen histologischen Studien über den Typhus betont F. B. Mallory die proliferative Natur der Veränderungen, die in naher Beziehung stehen zu denen bei der Tuberkulose. Das von den Typhusbacillen erzeugte Gift verursacht eine Wucherung der endothelialen Zellen, die zu plasmareichen Elementen mit unregelmäßigen, schwach gefärbten, exzentrischen Kernen und exquisiter phagocytärer Fähigkeit werden. Die Leberherdchen beim Typhus läßt Mallory aus Embolien von Phagocyten in den Lebercapillaren hervorgehen. Diese Phagocyten stammen nur zum geringen Teile von den Capillarendothelien der Leber, in der Mehrzahl leiten sie sich von den Endothelien der Blutgefäße des Darmes und der Milz her. Mallory rief auch künstlich bei Versuchstieren durch Quetschen der Milz ähnliche Milzzellenembolien und Herdnekrosen in der Leber hervor.

Auch M. B. Schmidt sah in der großzelligen Hyperplasie und Phagocytose das Charakteristische der typhösen Neubildung. Betreffs der typhösen Leberveränderungen fand er, daß der Nekrose ein zellreiches Stadium vorausgeht. Zum Teil handelt es sich bei den Zellen um verkleinerte Leberzellen, zum Teil um Capillarendothelien (Sternzellen), die sich vergrößern, wohl auch vermehren und stark phagocytär werden. Später gehen die Zellen zugrunde und zur Nekrose gesellt sich Leukocyteninfiltration. Typhusbacillen fand Schmidt niemals in den Knötchen. So erklärt er sie durch Toxinwirkung und bezeichnete sie als „toxische Pseudotuberkel“.

Joest verglich die typhösen Knötchen in der menschlichen Leber mit den durch Bakterien der Gärtnergruppe in der Leber der Kälber bedingten Pseudotuberkeln und kam zu dem Ergebnis, daß beide als identische Gebilde zu betrachten seien. Der wesentliche und charakteristische Bestandteil der Knötchen sind die epitheloiden Zellen. Sie rühren aber nicht von den ortsansässigen Elementen der Leber her, sie sind vielmehr Zellembolien und stammen in der Hauptsache von den Milzzellen (Pulpa, Reticulum der Malpighischen Körperchen). Die starke Schwellung der Milz, die Blutungen in ihrem Gewebe geben Veranlassung zur Loslösung und Verschleppung ihrer Zellen. Für die embolische Natur der Knötchen sprechen vor allem das Fehlen von Mitosen in ihnen und ihr herdförmiges Auftreten. Typhusbacillen ließen sich in den Knötchen nicht nachweisen. Gruber prüfte die Joestschen Angaben auf experimentellem Wege nach. Durch intravenöse Injektion lebender Paratyphus-B-Bacillen erzielte er bei Kaninchen reichliche Knötchenbildung, doch gelang ihm dies auch dann, wenn die Tiere vorher entmilzt worden waren. Seine Versuche sprechen also gegen die Joest-Mallorysche Deutung der Nekroseherde durch Blockierung der Pfortadercapillaren. Obwohl die Leberknötchen nur nach Einspritzen lebender Bacillen auftraten, konnten in ihnen doch niemals Keime bakteriologisch aufgefunden werden.

In einer in der letzten Zeit erschienenen Arbeit hebt Gräff bei Besprechung der formalen Genese der typhösen Neubildung die Bedeutung der von Aschoff als Gewebshistiocyten bezeichneten Zellen (Reticulo-Endothelien — endotheliale Leukocyten Mallorys) für das Zustandekommen der Neubildungen hervor. Die Histiocyten charakterisieren sich bekanntlich im Tierversuch durch ihr elektives Verhalten bei der Vitalfärbung (Kiyono) und zu den Histiocyten gehören auch die Kupfferschen Sternzellen. Die Typhusbacillen und ihre Toxine verursachen nun eine Proliferation der Histiocyten, die als defensive Reaktion bei den allgemeinen Abwehrmaßnahmen gegen die typhöse Infektion eine wesentliche Rolle spielt. Der Ablauf der formalen Reaktion unter dem Einfluß der Typhusbacillen und ihrer Gifte ist ein durchaus herdförmiger und die Knötchen in der Leber wären dann nur eine Teilerscheinung der Knötchenbildung in anderen Organen (Darm, mesenteriale Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark). —

Bei der histologischen Untersuchung einer größeren Zahl von Typhusfällen hatte ich besonders auf die herdförmigen Läsionen in der Leber geachtet und da die erhobenen Befunde manches Interessante boten und vielleicht einige strittige Fragen zu klären vermögen, so sollen die folgenden Zeilen zusammenfassend von ihnen berichten.

Auf der Höhe der typhösen Infektion finden sich stets in der Leber intraacinar, zellreiche Knötchen, die mit Fortschreiten der Erkrankung der Nekrobiose anheimfallen. Durch Vergleich der Präparate aus den verschiedenen Stadien des Typhus läßt sich das Entstehen und der zellige Aufbau dieser Knötchen verfolgen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber aus den ersten Tagen der Krankheit, wenn die Follikeln und Plaques des Ileums zu schwellen beginnen, fällt neben der starken Blutfüllung der Capillaren nur eine geringe, diffuse Vergrößerung der Kupfferschen Sternzellen auf. Sie springen stärker gegen das Capillarlumen vor, sind protoplasmareicher, zum Teil in Ablösung begriffen und enthalten vereinzelt bereits phagocytierte Blutkörperchen. Die Kerne sind rund, chromatinreich, doch läßt sich eine gewisse Anordnung des Chromatins in Form der Kernmembran anliegenden, größeren Haufen erkennen. In manchen Capillaren finden sich reichlicher runde Zellen mit breitem Protoplasmasaum und zentralem Kern, der ähnlich gebaut ist wie der Kern der Sternzellen.

Bei etwas längerer Dauer der Erkrankung, zur Zeit der vollen Ausbildung der markigen Schwellung im Darm und in den regionären Lymphdrüsen sind diese Veränderungen viel ausgesprochener. Jetzt lassen sich auch schon umschriebene Zellanhäufungen feststellen. Zunächst begegnet man überall in den Capillaren den stark vergrößerten Sternzellen. Sie sind oft mit roten und weißen Blutkörperchen ganz vollgepfropft, doch schwankt die Intensität der Phagocytose in den ein-

zelenen Fällen. Nicht selten sind die Sternzellen von so beträchtlichem Umfange, daß sie das Lumen der Capillare fast vollkommen ausfüllen und da ihre Kerne bereits zu zerfallen resp. abzublassen beginnen, so kann der große, kernlose Zelleib bisweilen einen hyalinen Thrombus vortäuschen. Nur erkennt man häufig in den hyalinen, klumpigen Massen noch die Reste der gefressenen Zellen (Blutpigmenthäufchen, Kerntrümmer). Fettröpfchen habe ich beim Typhus im Gegensatze zu anderen Infektionskrankheiten niemals in den Sternzellen gefunden.

Was den ersten Beginn der zelligen Knötchen betrifft, so wird er zweifellos von umschriebenen, intracapillären Anhäufungen protoplasma-reicher, mononucleärer Zellen gebildet. In einzelnen, etwas erweiterten Capillarbezirken liegen diese Zellen dicht beisammen, sie flachen sich gegenseitig etwas ab, so daß ihre Form eine polygonale wird. Die Kerne sind hell mit zierlichem Chromatingerüst, rund, oval oder gebuchtet. Von diesen Zellen leiten Zwischenformen zu den bereits beschriebenen Elementen mit dunklen Kernen und andererseits gelingt es auch, Bindeglieder zwischen den beiden Zelltypen und den Kupfferschen Sternzellen nachzuweisen. Die abgelösten Sternzellen ziehen ihre Fortsätze ein, runden sich ab, ihr Kern, der sich mitotisch teilt, ist rund und chromatinreich. Mit Zunahme des Zellvolumens vergrößern sich auch die Kerne, sie werden heller und unregelmäßiger gestaltet.

Wenn in nahe benachbarten Capillarabschnitten die zellige Wucherung einsetzt, dann können durch Verschmelzen dieser Wucherungen einzelne Leberzellen aus dem trabekulären Verbande ausgeschaltet und zwischen die endothelialen Elemente verlagert werden, wo sie aber bald zugrunde gehen.

Die voll entwickelten Knötchen, die meist in der mittleren Zone des Acinus, seltener in seinem Zentrum oder an der Peripherie liegen, bieten folgendes Bild: Sie sind von kugeliger Form und gegen das benachbarte Lebergewebe scharf abgegrenzt. Die Leberzellbalken setzen sich nicht in das Innere der Knötchen fort, sondern brechen an ihrem Rande scharf ab, bisweilen erscheinen sie etwas zurückgebogen und verlaufen dann eine Strecke weit parallel zur Peripherie. Man sieht auch bei manchen Leberzellen an ihrer dem Herde zugewandten Seite durch die gewucherten Zellen bedingte Einbuchtungen. — Anders verhalten sich dagegen die Wände der Capillaren. Wenn man vom normalen Lebergewebe ausgeht, kann man deutlich verfolgen, wie an der Grenze der Knötchen die als feine Streifen erscheinender Capillarwände auseinanderweichen und den ganzen Herd durchziehen. Das starke Ödem der umgebenden Leberanteile erleichtert oft sehr diese Beobachtung. Aus den erweiterten Capillaren wird ein lockeres Netz gebildet, in dessen Maschen zahlreiche Zellen dicht beisammen liegen. Das Aussehen der Zellen schwankt nach der Größe der Herde. Die kleineren von ihnen (vgl.

Abb. 1), deren Durchmesser ungefähr den 4.—3. Teil eines Acinusradius beträgt, bestehen aus protoplasmareichen, rundlich-eckigen Zellen, die sich gut voneinander abgrenzen lassen. Ihr Zelleib enthält oft phagocytierte Blutkörperchen resp. deren Überreste in größerer Zahl. Die Kerne sind verschieden geformt, seltener rund oder oval, meist geknickt oder mit zapfenartigen Auswüchsen versehen, die nur durch eine dünne Chromatinbrücke noch mit dem Hauptkern zusammenhängen. Das Chromatin ist zu einem zierlichen, lockeren Gerüst geordnet, Kernkörper-

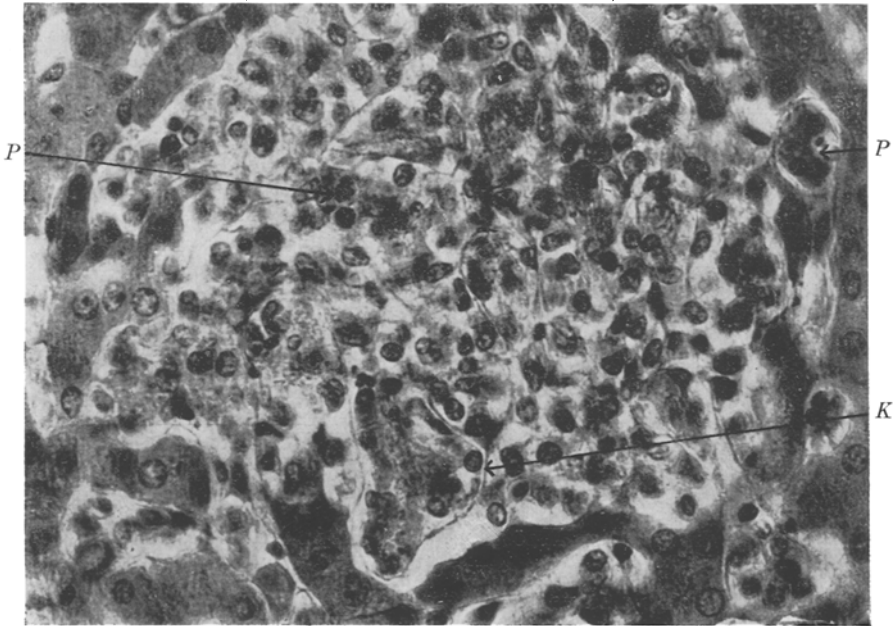


Abb. 1. *K* = Kapillarwandungen. *P* = phagocytierende Sternzellen.
(Zeiss' Apochromat 4 mm, Projektions-Okular 4).

chen sind nicht vorhanden. Vereinzelte Kerne sind dunkel, chromatinreich, ohne deutlichen Protoplasmasaum.

Die größeren Herdchen (vgl. Abb. 2), die nicht selten fast die Hälfte eines Acinus einnehmen, sind viel unregelmäßiger zusammengesetzt und vor allem treten bei ihnen die Zeichen der regressiven Metamorphose mehr in den Vordergrund. In ihnen lassen sich die einzelnen Zellen nicht mehr voneinander trennen, sondern in einer formlosen Grundsubstanz eingestreut liegen Kerne von oft äußerst wechselvollem Aussehen. Man findet solche von Kipfel-, Amboß-, Zwerchsack-, Zahnwurzelform. Manche Kerne sind geschrumpft, dunkel, bisweilen zerrissen und in einzelne Chromatinbröckel zerlegt. Bei manchen Typhusfällen waren

den kernhaltigen Zellen reichlich rote Blutkörperchen beigemischt. Sie lagen teils in Makrophagen, teils frei zwischen ihnen. Mehrkernige Zellen bildeten namentlich in älteren Herdchen keinen seltenen Befund, vereinzelt sah ich Riesenzellen mit randständigen, runden Kernen, die an die Langhansschen Riesenzellen bei der Tuberkulose erinnerten. Auch in den Knötchen mit stärkerem Zellzerfall ließen sich noch zwischen den Zelltrümmern die Capillarwände verfolgen.

Die meisten Zellen sind nach der Kernform und nach der lebhaften

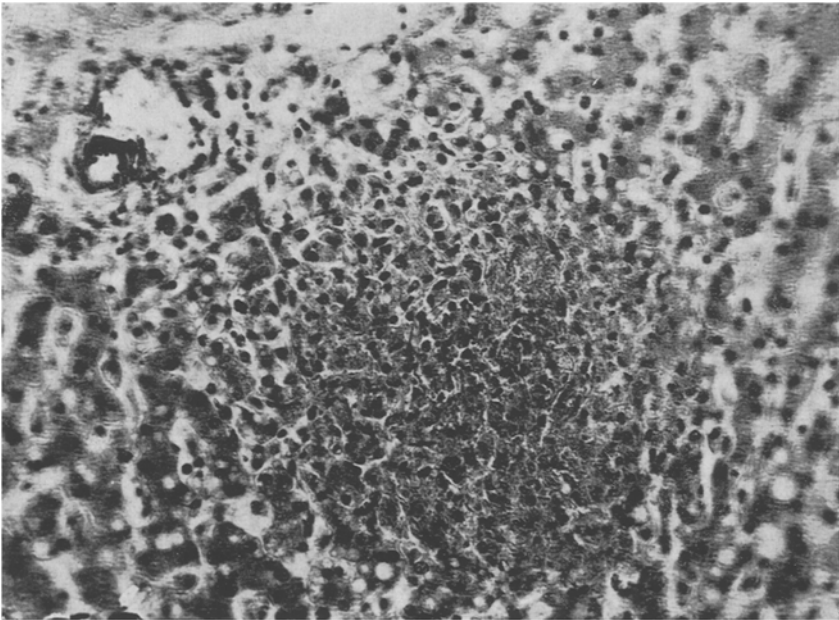


Abb. 2. (Zeiß' Apochromat 8 mm, Projektions-Okular 4).

phagocytären Tätigkeit als gewucherte resp. zugrunde gehende Makrophagen (Histiocyten) aufzufassen und aus dem Vergleich mit den früher beschriebenen Bildungen ergibt sich ihre Abstammung von den Kupferschen Sternzellen. Die Leberzellen sind nur in geringer Zahl an dem Aufbau der Knötchen beteiligt, man erkennt sie am besten in den Fettschnitten, wo die mit Fettröpfchen und Gallenpigmentkörnchen beladenen Zellreste sicher von ihnen herrühren.

Bei zentraler Lage der Knötchen kommt es mitunter zu einer hyalinen Thrombose der Vena centralis, wie dies auch M. B. Schmidt erwähnt. Andererseits schildert Joest den Durchbruch einzelner Herdchen in kleine Lebervenen- und Pfortaderästchen, eine Beobachtung, die ich

ziemlich häufig verzeichnen konnte. Nicht immer folgt dem Einbruch der Knötchen Thrombenbildung, bisweilen hatte ich den Eindruck, daß die Knötchen sich in die Venen entleeren, die an diesen Stellen zahlreiche Makrophagen enthalten. Vielleicht gelangen zum Teil auf diese Weise auch Leberzellen in die Venen, da fast immer sich im Lumen sowohl der Vena hepatica — als auch der Vena portae — Verzweigungen erhaltene und zerfallende Leberzellen finden. Auf die Zusammensetzung des Blutbildes etwa in dem Sinne, daß in der Vena hepatica die Makrophagen (Mononucleären) zahlreicher sind wie in der Vena portae, will ich nicht eingehen, da Leichenmaterial auf diesem Gebiete zu großer Vorsicht mahnt.

Das Eindringen der histiocytären Bausteine der Knötchen in benachbartes Gewebe ist auch dann zu konstatieren, wenn die Knötchen an größere porto-biliäre Septen stoßen. Auf den ersten Blick könnte man der Ansicht sein, daß die Knötchen von dem zellreichen periportalen Gewebe ihren Ausgang nehmen — es entstehen lymphomartige Bilder. Doch sind auch diese Zellen zum größten Teile endothelialer Natur, wenn sich ihnen auch etwas reichlicher lymphocytäre Elemente beimesen. Aber namentlich die Partien der Herdchen, die an das verdrängte Lebergewebe stoßen, lassen die Identität mit den intraacinaeren Formen nicht bezweifeln. So glaube ich z. B., daß das Knötchen, das Sternberg in Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie (II. Band, IV. Auflage, Abb. 634) als typhöses Lymphom abbildet, kein echtes Lymphom im alten Sinn ist, sondern ein intraacinaeres, histiocytäres Knötchen, das auf das periportale Gewebe übergegriffen hat.

Am ausgesprochensten sind die eben geschilderten Leberveränderungen im Stadium der Verschorfung. Nicht alle Knötchen sind gleich alt, sondern ähnlich wie man im Darm oft neben älteren Prozessen auch jüngere antrifft, so finden sich in der Leber nebeneinander die verschiedenen Stadien der Knötchenentwicklung. Knötchen bilden sich und gehen zugrunde, neue Herde schießen auf, reifen zu zellreichen Haufen und zerfallen wieder. Wenn die Schorfe im Darme sich abstoßen und die Geschwüre sich zu reinigen beginnen, dann hört die Knötchenbildung meistens auf und die noch vorhandenen sind kernarm geworden. Sie bestehen aus einem schlaffen Netz kollabierter Capillaren und in den Maschen des Netzes sieht man nur mehr spärliche Histiocyten neben formlosen Zelldetritus und vereinzelten Lymphocyten. Letztere waren zur Zeit, wo die Herdchen zu zerfallen begannen, reichlicher und lagen besonders an der Peripherie. Polymorphkernige Leukocyten habe ich dagegen in keinem Stadium der Knötchenbildung und des Knötchenunterganges mit Sicherheit nachweisen können (Panchromfärbung nach Pappenheim, Oxydasereaktion nach Schultze), ebenso wurden Plasmazellen stets vermißt. Die Angaben von Joest lauten gleich.

Mallory sah nur selten Leukocyteninfiltration. Öfters konnte er Fibrinbildung zwischen den Zellen feststellen. Das feine Netz, das sich in meinen Präparaten zwischen den Makrophagen fand, wurde sicher, wie bereits erwähnt, von den erhalten gebliebenen Capillarwänden gebildet, Fibrinausscheidung war nie zu konstatieren.

Auf das Vorkommen von Typhusbacillen in den Knötchen wurde natürlich besonders geachtet. Die meisten Autoren (M. B. Schmidt, Gruber, Joest usw.) berichten von negativen Resultaten, nur Gaffky sah einmal unter 13 Fällen spärliche Typhusbacillen in typhösen Lymphomen. Ich habe selbst in ganz jungen Zellansammlungen niemals auch nur vereinzelte Bacillen nachweisen können.

Was aus den typhösen Leberknötchen wird, darüber ist wenig bekannt. Reed berichtet, daß die Leberherdchen durch narbiges Bindegewebe ersetzt werden, ähnlich sollen ja auch bisweilen die Tuberkel der Leber eine fibröse Rückbildung erfahren (Sabourin). Andere Autoren dagegen betonen beim Typhus ausgedehnte Regenerationserscheinungen in den Leberzellen, die allerdings keine räumlichen Beziehungen zu den Nekroseherden aufweisen (Huebschmann). Ich bin der Ansicht, daß bald, nachdem aus den zellarm gewordenen Knötchen die Zelltrümmer durch den Säftestrom fortgespült wurden, unter Zunahme von Lebergewebe eine Restitutio ad integrum erfolgt. Eine Reihe von Befunden spricht dafür: Zunächst fehlen die Leberknötchen fast immer in dem Stadium des Typhus, in dem die Darmgeschwüre verheilen, während sie früher regelmäßig vorhanden sind. Ferner wird das Skelett der Leber im Bereiche der Knötchen nicht wesentlich geschädigt. Von den Capillaren war schon die Rede. Auch die Gitterfasern, namentlich die dickeren, radiär verlaufenden, bleiben erhalten, nur die zirkulären sind etwas spärlicher und zum Teil zerbröckelt. Joest schildert in ähnlicher Weise das Verhalten des argentophilen Leberstützgewebes. Fibroblasten beteiligen sich nicht an der Zusammensetzung der Knötchen und eine Bindegewebsbildung aus Sternzellen ist wohl kaum in Betracht zu ziehen. Schließlich wäre noch das Verhalten des den Herdchen benachbarten Lebergewebes zu besprechen. Die Leberzellen, die an die Knötchen grenzen, sind fast niemals schwerer geschädigt, nur etwas aus ihrer Lage gedrängt und bisweilen trifft man in ihnen reichlicher größere Fetttropfen an. Boeri bespricht die Verfettung der Leberzellen an der Peripherie umschriebener Nekroseherde und sieht in der scharfen Grenze zwischen beiden Bezirken einen Beweis dafür, daß die Verfettung nicht in Zellnekrose übergeht. — Öfters finden sich am Rande der Herde Leberzellen mit großen, dunklen, chromatinreichen Kernen oder mit zwei Kernen oder mit Kernen, die sich amitotisch teilen. Allerdings wird der Wert der Amitose bezweifelt (vgl. z. B. Reinke) oder es wird in ihr der Ausdruck einer überstürzten Regeneration ge-

sehen (Heitzmann). Aber ich habe auch oft genug typische Mitosen in den Leberzellen der Grenzbezirke beobachtet, um diesem Einwand beugen zu können.

Außer den zellreichen Knötchen kommen beim Typhus abdominalis in der Leber öfters aber nicht konstant umschriebene Bezirke mehr oder minder schwerer Parenchymdegeneration vor, Bezirke, in denen also von vornherein die regressiven Veränderungen vorherrschen und Zellproliferationen vermißt werden.

In einer Reihe von Fällen bemerkt man, daß an manchen Stellen die Leberzellbalken stark verschmälert und die Capillaren erweitert sind. Die Leberzellbalken bestehen hier aus verkleinerten, hyalinen Zellen mit geschrumpften, unregelmäßig geformten oder zerrissenen Kernen. Nicht selten fehlen in einzelnen Abschnitten die Kerne vollkommen. In den Capillaren liegen zusammengesintert schlecht sich färbende rote Blutkörperchen und der pericapilläre Lymphraum ist bedeutend erweitert. Diese Veränderungen sind von wechselnder Größe, bisweilen erstrecken sie sich über mehrere Acini und gehen allmählich in weniger schwer geschädigtes Lebergewebe über. Ähnliche herdförmige akute Atrophien des Lebergewebes mit Ödem beschreibt auch Kretz bei bakteriellen Infektionen in seinem Referate: Pathologie der Leber.

Ferner lassen sich nicht selten circumscribed Lebernekrosen feststellen. Von den Nekrosen, die aus den zelligen Herdchen entstanden sind, unterscheiden sie sich deutlich, denn man erkennt auch in den Nekrosen noch die Art des zugrunde gegangenen Gewebes. Die Lebernekrosen bestehen aus hyalinen, kernlosen, schollig zerfallenden Zellen, die gewöhnlich noch zu Trabekeln geordnet sind, und diese Trabekel setzen sich am Rande ohne scharfe Grenze in kernhaltige Leberbalken fort. Bisweilen ist das ganze Gewebe nekrotisch, bisweilen bemerkt man vor allem an der Peripherie zwischen den abgestorbenen Leberzellen erhalten gebliebene oder weniger schwer geschädigte Sternzellen mit phagocytierten Blutkörperchen.

Was schließlich die echten, vom periportal Gewebe ausgehenden Lymphome anbelangt, so habe ich sie in den 30 untersuchten Lebern niemals gefunden. Das Alter der an Typhus Verstorbenen betrug bei meinem Material 18—37 Jahre. Vom periportal Gewebe wäre nur zu berichten, daß es öfters zellreicher war als normal und daß sich namentlich in den späteren Stadien des Typhus deutliche Gallengangsprossungen fanden. Der Zellreichtum war zum Teil durch Lymphocyten bedingt, zum Teil ließen sich auch protoplasmareiche, hellkernige, phagocytaire Zellen nachweisen. Mallory bespricht die Bildung von Phagocyten unter Einfluß des resorbierten Typhustoxins in den Lymphgefäßen und Lymphspalten um die Portalgefäße. Daß bisweilen lymphomartige Bilder durch Übergreifen intraacinarer histio-

cytärer Knötchen auf das periportale Gewebe entstehen können, wurde bereits besprochen.

Es sollen jetzt die an den Typhuslebern erhobenen histologischen Befunde auf ihre Spezifität hin geprüft werden. Für die Leberzellnekrosen kommt eine solche nicht in Betracht, denn wir wissen, daß dieselben sich bei vielen Vergiftungen entwickeln und bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten beschrieben wurden (Tuberkulose — Leredde, Pernice, Gelbfieber — Rocha Lima, Masern — Freemann, Diphtherie — Councilmann, Mallory and Pearce, Scharlach — Hildbrand, Variola vera — Weigert, Roger et Garnier, Cholera — Schmorl usw.). Die Lebernekrosen entstehen entweder durch hyaline Thromben in den Pfortadercapillaren (Schmorl: Eklampsie, Flexner: Abrin- und Ricinvergiftung, Pearce: Hämagglutinine) oder durch direkte Einwirkung der Toxine auf die Leberzellen. Letzterer Vorgang dürfte auch beim Typhus anzunehmen sein, da sich bei ihm, wenigstens in meinen Fällen, keine Thromben fanden.

Die konstantesten und wichtigsten Veränderungen boten die Kupfferschen Sternzellen der Leber. Sie waren diffus vermehrt und fielen allenthalben durch ihre Größe und durch ihre starke phagocytäre Tätigkeit auf (vgl. auch M. B. Schmidt). Die Kupfferschen Sternzellen werden heute allgemein den Endothelien der Pfortadercapillaren zugerechnet (Schilling, Brötz). Sie bilden jedoch eine besondere Art von Endothelzellen und unterscheiden sich von denen der meisten anderen Organe. Vor allem besitzen sie die Fähigkeit der Phagocytose, die für Erythrocyten bereits von ihrem Entdecker hervorgehoben und später für verschiedene andere corpusculäre Gebilde nachgewiesen wurde. Schilling bezeichnet die Sternzellen als einen bestimmten Funktionszustand (Fremdkörperaufnahme) des Capillarendothels der Leber, aus dem sie durch Quellung, Kernaufhellung, evtl. durch mitotische Teilung hervorgehen. Eine Reihe von Versuchen (vgl. u. a. Kiyono) hat ergeben, daß die Sternzellen widerstandsfähiger sind als die Leberzellen und daß sie bis zu einem gewissen Grade imstande sind, im Blut kreisende Bakterientoxine durch Bindung von den eigentlichen Parenchymzellen abzuhalten (Gilbert et Jomier). Nathan spricht den Sternzellen eine besondere Funktion bei der Immunisierung zu.

Bei verschiedenen Krankheiten vermehren und vergrößern sich die Sternzellen der Leber. Dieser Vorgang ist also nicht für den Typhus abdominalis charakteristisch, er findet sich auch bei anderen pathologischen Zuständen, bei denen es darauf ankommt, im Blute zirkulierende Schädlichkeiten aufzunehmen und die Leberzellen vor ihnen zu schützen. Wir sahen aber außerdem noch beim Typhus in einzelnen Capillarbezirken eine besonders lebhaft Proliferation der Sternzellen, die zur Bildung umschriebener Knötchen geführt hatte. Die Erklärung der

Knötchen durch Zellembolien lienalen oder intestinalen Ursprungs befriedigt nicht, denn gegen diese Erklärung sprechen ihre Größe, ihr Aufbau und besonders die Verdrängungserscheinungen in ihrer Umgebung. Eher wäre noch an eine Kolonisation eingeschleppter Zellen zu denken ähnlich etwa wie Askanazy das myeloide Gewebe, das sich in der Leber während des Fötallebens und postfötal bei manchen anämischen Zuständen findet, von Ansiedlungen wanderfähiger, noch lebenskräftiger Blutzellen herleitet. Joest betont das Fehlen von Mitosen. Sie waren auch bei meinem Materiale in den reifen Knötchen niemals zu sehen und in den kleinen, eben erst sich bildenden fanden sie sich verhältnismäßig selten. Aber vielleicht war es von Bedeutung, daß die Organe erst 12–24 Stunden nach dem Tode fixiert wurden.

Mit Bakterienansiedelungen können die umschriebenen Knötchen nicht zusammenhängen, denn auch mir gelang wie vielen anderen Untersuchern nie der Nachweis der spezifischen Erreger innerhalb derselben. Öfters lagen wohl in den Capillaren der Leber die bekannten Häufchen von Typhusbacillen, aber sie zeigten keine räumlichen Beziehungen zu den Knötchen. Im Gegenteil, die Reaktionslosigkeit der Umgebung der Bakterien bietet eine Stütze für die Ansicht, daß die Häufchenbildung nur als postmortaler Vorgang aufzufassen sei. In Gräffs Arbeit wird mit Recht bemerkt, daß die charakteristischen Häufchen von Typhusbacillen nur im nekrotischen Gewebe entstehen oder durch postmortale Wucherung bedingt sind. Nun könnten die eingeschleppten Typhusbacillen bereits zugrunde gegangen sein, bevor sich die Herdchen ausgebildet haben (Benda, vgl. auch Brault et Legry). Aber selbst in den ersten Anfängen der Knötchenentwicklung, die, wie wir sahen, in umschriebenen Ansammlungen abgelöster und abgerundeter Sternzellen bestanden, fanden sich niemals Thyphuskeime. Einzelne Bacillen könnten übersehen werden, doch läßt es sich schwer vorstellen, daß nur vereinzelter Bacillen die immerhin recht ansehnlichen Herdchen hervorrufen haben.

Wir müssen daher annehmen, daß es die im Darne aus den Bacillenleibern frei gewordenen Gifte sind, die auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführt werden und hier die Sternzellen zur Wucherung bringen. Die umschriebene Form, die stellenweise diese Wucherungen einnehmen, spricht nicht für ihre embolische Natur im Sinne Mallorys und Joests, denn nach Gräff ist die Knötchenbildung im allgemeinen für die typhöse Gewebsreaktion charakteristisch, sie ist auch an den typhösen Zellproliferationen im Darne, in den Lymphdrüsen und in der Milz ausgeprägt, wenn sie auch später durch Konfluenz weniger deutlich wird. Auf ein Moment, das vielleicht bei der Entwicklung der Typhusknötchen in der Leber mit eine Rolle spielt, werden wir später noch zurückkommen.

Zellreiche Herdchen in der Leber, die den eben beschriebenen anscheinend gleichen, wurden öfters auch bei den durch die Bakterien der Paratyphusgruppe verursachten Infektionen des Menschen beschrieben. Huebschmann fand einmal unter sechs Paratyphus-B-Fälle in der Leber kleine Nekroseherde, ähnlich denen bei Typhus. Sie bestanden aus epitheloiden Zellen, Erythrocyten und Leberzelltrümmern. Mikroskopische Lebernekrosen in Fällen von Paratyphus-B erwähnen ferner Burkhardt, Lonycope (zit. nach Hübschmann), Ellermann, Wells and Scott (zit. nach Loele) und Marchand. Sternberg berichtet, daß die Leber bei Paratyphus-B oft kleinste, zum Teil nekrotische Knötchen enthielt, die sich aus Lymphocyten oder auch aus größeren Zellen mit wandständigen Kernen zusammensetzten. Soweit miliare Knötchen in der Leber bei Paratyphus-A nachweisbar waren, bestanden sie vorwiegend aus Lymphocyten ohne Beimengung von Typhuszellen.

Joests Untersuchungen über die durch Bakterien der Gärtner-Gruppe in der Leber des Kalbes bedingten Knötchen wurden bereits zitiert. Die Abbildungen in seiner Arbeit stimmen vollkommen auch mit meinen Präparaten von menschlichen Typhuslebern überein. Wie Joest weiter ausführt, kann man identische Veränderungen experimentell bei Laboratoriumstieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse) durch Infektion mit virulenten Paratyphus-B-Bacillen erzeugen (vgl. auch Gruber). Er kommt daher zu dem Schluß, daß die bei verschiedenen Tierspezies einheitlichen Leberveränderungen eine Eigentümlichkeit der Bacillen der Typhus-, Paratyphus-B- und Gärtner-Gruppe zu sein scheinen.

Ähnliche Angaben finden sich bei Posselt, der gleichfalls die epitheloidzelligen Leberknötchen bis zu einem gewissen Grade spezifisch für die Infektionen durch Typhus-, Paratyphus- und Gärtner-Bacillen hält.

Ich habe in vier Fällen von Paratyphus-B und in drei Fällen von Paratyphus-A die Leber mikroskopisch untersucht. In den Fällen von Paratyphus-A wurden zellreiche Leberknötchen vermißt, dagegen fanden sie sich zweimal bei Paratyphus-B und glichen hier vollkommen den bei Typhus beobachteten. Die anatomischen Veränderungen im Darne waren in dem einen Falle typhusähnlich, in dem anderen bestanden sie in einer mäßigen Schwellung der Peyer'schen Plaques mit kleinen zernagten Geschwürcchen in ihrer Mitte. Das Material ist zu gering, um ein definitives Urteil fällen zu können; aber zweifellos entwickeln sich in der Leber bei den Infektionen mit Paratyphus-B-Bacillen, wenngleich nicht konstant, Zellherdchen von demselben histologischen Bau, wie wir ihn beim Typhus kennengelernt haben.

Herdförmige Wucherungen der Sternzellen in der Leber wurden außer beim Typhus und Paratyphus noch vereinzelt nach experimentellen

Vergiftungen gefunden. So berichtet Porcile, daß er einmal bei einem Kaninchen am siebenten Tage nach der Injektion von Terpentinöl in das Leberparenchym in der Umgebung eines lymphocytären Herdchens eine lebhaft Vermehrung der Endothelien mit Atrophie der Leberzellen sah.

Von besonderem Interesse sind aber die Untersuchungen M. B. Schmidts an entmilzten Mäusen. Schon innerhalb weniger Wochen entwickeln sich nach der Exstirpation der Milz in der Leber zum Teil intraacinar gelegene Wucherungen der Kupfferschen Sternzellen, die sicher nicht entzündlicher Natur und auch nicht auf Embolien zurückzuführen sind. In diesen Zellwucherungen und außerhalb derselben in den Sternzellen geht nach Entfernung der Milz der Abbau der roten Blutkörperchen vor sich, und zwar in einer Form, wie sie sonst der Milz eigen und der Leber fremd ist. Diese Veränderungen, aus denen die funktionelle Gleichwertigkeit der Sternzellen der Leber mit den Reticulumzellen der Milz hervorgeht, treten auch dann ein, wenn es sich um eine Unterstützung der übermäßig beanspruchten Milz handelt.

Auch die Versuche McNees und Lephynes ergaben, daß die Sternzellen der Leber den Reticulum-, Pulpa- und Endothelzellen der Milz nahe verwandt sind, McNee bezeichnete erstere als eine Art „Milzgewebe der Leber“. Es soll hier nicht näher auf diese interessanten Verhältnisse eingegangen werden, da uns dies zu weit weg von dem eigentlichen Thema führen würde, es sei nur noch auf eine Bemerkung M. B. Schmidts hingewiesen, daß seinen Befunden analoge Leberveränderungen wohl auch beim Menschen durch Milzinsuffizienz hervorgerufen werden können.

Die Beobachtungen Kuczynskis liefern einen Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht. Kuczynski fand in der Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombinierter toxisch-infektiöser Einwirkung periportale lymphatische Herde verbunden mit nesterartigen Wucherungen der Sternzellen als Ersatzbildungen für die überlastete und geschädigte Milz. Die lymphatischen Elemente entsprachen seiner Ansicht nach den Milzknötchen, die phagocytierenden und Pigment beladenen Sternzellen mehr dem Pulpagewebe. Er kommt auch kurz auf die typhösen Leberveränderungen zu sprechen und erwähnt u. a., daß man die periportalen lymphatischen Wucherungen selbst bei schweren Typhen relativ selten antrifft. Unter den Fällen, die Kuczynski seinen Ausführungen zugrunde legt, befindet sich auch einer von Malaria tertiana mit kombinierter Chinin-Salvarsanbehandlung. Ich habe einen ähnlichen Fall obduziert. Es handelte sich um einen 35 jährigen Mann, der 4½ Monate vor seinem Tode in Wolhynien an Malaria tertiana erkrankt war. Er bekam im Verlaufe von zwei Monaten 43 g Chinin teils per os, teils intravenös und zweimal Neosalvarsan intravenös. Sieben Tage nach

der zweiten Salvarsaninjektion (0,9!) starb er unter hohem Fieber und schweren cerebralen Symptomen. Die Sektion ergab: Hochgradiges Gehirnödem, substanzielles Lungenemphyseum, geringe exzentrische Hypertrophie der rechten Herzkammer, typische Malaria milz mit reichlichem Pigment. Parasiten waren nicht nachzuweisen. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in der Leber reichlich scharf abgegrenzte, intraacinar Herdchen, die denen beim Typhus ähnelten und auch aus phagocytierenden hellen Zellen bestanden. Das periportale Gewebe enthielt ziemlich reichlich Rundzellenansammlungen. In den Sternzellen lagen geringe Mengen von Malaria pigment. Die Zellen der Knötchen waren dagegen zum größten Teile frei von ihm, was gegen die Annahme spricht, daß sie aus der Milz eingeschleppt wurden, denn dann hätten sie reichlich Pigment enthalten müssen, wie es in der Milz zu finden war.

Ein Vergleich der eben zitierten Untersuchungsergebnisse mit den typhösen Leberveränderungen liegt nahe, da beide Male sich in der Leber circumscripte Herde von wuchernden und phagocytierenden Sternzellen bilden. Kretz hat bereits in einer Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage von Schmidt über die Leberknötchen nach Milzausschaltung darauf hingewiesen, daß man beim Typhus neben den Nekrosen Zellhaufen vom Charakter der Geschilderten sieht, die vielleicht eine supplementäre Bildung von Milzgewebe in der Leber nach schwerer Milzschädigung darstellen. — Wir finden beim Typhus überall dort, wo es unter dem Einfluß der Typhusbacillen resp. ihrer Gifte zu der charakteristischen großzelligen Wucherung kommt, daß die großen, hellkernigen Zellen, die von den Reticuloendothelien stammen, sich mit roten und weißen Blutkörperchen beladen und häufig mit ihnen so vollgefüllt sind, daß für den Zellkern kaum noch ein Platz vorhanden ist. Makrophagen, die 12–15 Blutkörperchen enthalten, sieht man oft genug und auch bei der Schilderung des histologischen Leberbildes hatten wir ihrer gedacht.

Schminke nimmt bereits für den physiologischen Abbau der roten Blutkörperchen durch die Reticuloendothelien der Milz an, daß nach unseren Kenntnissen über Phagocytose im allgemeinen die Erythrocyten erst für die Phagocytose präpariert werden müssen, daß eine Beeinflussung derselben durch in der Milz vorhandene, hypothetische, erythrotoxische Stoffe erfolgt. So werden es wohl auch irgendwie geschädigte Erythrocyten und Leukocyten sein, die beim Typhus von den Histiocyten gefressen werden, wenn sich diese Schädigung auch morphologisch nicht erkennen läßt, denn die phagocytierten Blutzellen sind zunächst noch gut erhalten und tingieren sich wie die normalen. Wir würden dann zu der Vorstellung gelangen, daß gerade die Gifte des Typhusbacillus die Blutkörperchen für die Aufnahme durch die

Makrophagen besonders geeignet machen¹⁾, daß die durch die Infektion selbst geschädigte Milz mit den vielen lädierten Blutkörperchen nicht mehr fertig wird und daß es so zu Ersatzbildungen unter anderem auch in der Leber kommt. Doch wollen wir uns hier nicht in theoretische Erörterungen einlassen, sie sollten nur der Vollständigkeit halber kurz erwähnt werden, zumal es schwer fallen dürfte, für ihre Richtigkeit eindeutige experimentelle Beweise zu erbringen. Ein Unterschied besteht aber zwischen den zelligen Knötchen der Leber nach Milzausfall und denen beim Typhus, das ist die in letzteren früh einsetzende Nekrobiose. Der formale Ablauf der Reaktion, zunächst die großzellige Wucherung, dann der Zelluntergang unter Bildung verschiedener Kerndegenerationsprodukte, ist meiner Ansicht nach für den Typhus charakteristisch und wird in erster Linie durch den Typhusbacillus oder durch seine Gifte bestimmt (vgl. auch M. B. Schmidt). Und so können wir die früher aufgeworfene Frage nach der Spezifität der typhösen Leberknötchen in positivem Sinne beantworten, denn nach meiner Erfahrung kommt es nur beim Typhus, weniger konstant auch beim Paratyphus-B in der Leber zur Bildung eines aus hellen, großen Zellen bestehenden Granulationsgewebes, das, noch in voller Entwicklung begriffen, bereits die Zeichen der Hinfälligkeit bietet. Es spiegeln sich wie in den mesenterialen Lymphdrüsen auch in den Leberherdchen, wenngleich zeitlich etwas verschieden, die einzelnen Abschnitte der typhösen Infektion wieder, die sich im Darne als markige Schwellung, Verschorfung, Reinigung und Heilung manifestieren²⁾.

Durch die Wandlungen, die das typhöse Knötchen im Verlaufe der Erkrankung erfährt, erklären sich vielleicht die Widersprüche, denen man in dessen Beschreibung bei den einzelnen Autoren begegnet. Die meisten Typhuskranken sterben im Stadium der Verschorfung zu einer Zeit, wo die hellen Zellen bereits zerfallen, wo zwischen deren Trümmer in größerer Menge Lymphocyten auftauchen; und aus dieser Zeit stammt wohl die Bezeichnung typhöses Lymphom.

Für die uns hier beschäftigenden Gebilde in der Leber wurde, wie erwähnt, der Ausdruck „Pseudotuberkel“ (Schmidt, Joest) vorgeschlagen. Joest will damit ein 'zelliges Knötchen charakterisieren, das die ungefähre Größe und makroskopische Beschaffenheit eines jungen Tuberkels besitzt und der regressiven Metamorphose (Nekrobiose)

¹⁾ Nach M. B. Schmidt spielen beim Typhus neben hämolytischen Vorgängen hämopsonische eine große Rolle.

²⁾ Von Interesse ist es vielleicht, daß ich auch einen Fall von Typhussepsis (im anatomischen Sinne — Gräff) untersuchen konnte, bei dem die großzellige Wucherung im Darne fehlte und bei dem auch in der Leber die zellreichen Knötchen vermißt wurden.

anheimfällt. Ich habe diesen Ausdruck vermieden, da wir auch mit der Pseudotuberkulose eine ätiologische bestimmte Krankheit bezeichnen (*Bact. pseudotuberculosis rodentium* — Preiss) und habe lieber nur von typhösen Knötchen gesprochen (vgl. Simmonds).

Bekanntlich wurde namentlich von französischen Klinikern auf die Bedeutung des Typhus für die Ätiologie der Lebercirrhose hingewiesen. Auch Naunyn bemerkt, daß er unter 160 klinisch beobachteten Fällen von Lebercirrhose 16mal Typhus notierte. Handelt es sich um eine biliäre Cirrhose im Anschluß an durch den Eberth'schen Bacillus verursachte Entzündungen der Gallenwege, dann sind die ätiologischen Beziehungen klar (Gilbert et Lereboullet), schwieriger ist es aber, bei der atrophischen Cirrhose den Zusammenhang festzustellen. Kretz, der in der Lebercirrhose einen „durch regeneratorsche Gewebseinschiebungen gehemmten, rekrudeszierenden, chronischen Degenerationsprozeß“ sieht, sagt: „Einen wirklichen Fortschritt in der Kenntnis der Cirrhose dürfte durch die weitere Erforschung der Ursachen degenerativer, insbesondere herdweiser Leberzerstörungen sich ergeben.“ Auch Chiari betont die Wichtigkeit von Lebernekrosen für später sich entwickelnde schwere Lebererkrankungen. Nun sahen wir, daß es im Verlaufe des Typhus regelmäßig zur Bildung herdförmiger Läsionen in der Leber kommt, wir sahen aber auch, daß die konstantesten dieser Läsionen, die zellreichen Knötchen eine reparable Veränderung darstellen, daß sie im Ausheilungsstadium des Typhus verschwunden sind, ohne Spuren zu hinterlassen. Außerdem bemerkten wir in der Typhusleber, jedoch seltener, viel umfangreichere und schwerere Parenchymschädigungen in Form von Leberzellnekrosen, die sich bisweilen über einen ganzen Acinus und darüber erstreckten. Was aus diesen Nekrosen wird, konnte ich nicht verfolgen. Es ist möglich, daß sie einen Umbau der Leber bedingen.

Die Typhen mit der mehr diffusen Degeneration der Leberzellen stellen nach Hübschmann u. a. die akutesten und schwersten Infektionen dar und bei ihnen finden sich auch die ausgedehntesten Regenerationserscheinungen, die evtl. zu keiner vollkommenen Wiederherstellung des ursprünglichen Leberbildes führen. An diese Fälle könnte sich dann eine Cirrhose schließen (Posselt, Kuczynski).

Der einmalige Umbau genügt nicht, um eine fortschreitende Lebererkrankung, wie es die Cirrhose ist, zu erklären, denn in dem Rekrudeszieren besteht das Wesentliche. Es muß also eine Schädlichkeit immer wieder Lebergewebe vernichten. Hübschmann denkt an die Vulnerabilität der neugebildeten Leberzellen. Oder wirken die Typhusbacillen fort, die sich mitunter jahrelang im Körper halten können? Leider liegen keine genauen histologischen Untersuchungen über die Leberveränderungen bei Typhusbacillenträgern und Dauerausscheidern

vor. Kamm erwähnt bei einer chronischen Typhusbacillenträgerin eine reichliche Entwicklung des interacinären Bindegewebes in der Leber. Messerschmidt sah bei einer Frau, die fast sieben Jahre lang Typhusbacillen in ihren Gallenwegen beherbergt hatte, frische interstitielle Entzündungen, namentlich in der Nähe der großen Gallenwege. — Es standen mir keine Lebern von Typhusbacillenträgern und Dauer-ausscheidern zur Verfügung. Öfters kamen aber Fälle zur Sektion, die nach geheiltem Typhus an einer anderen Krankheit gestorben waren. Hier fielen mir oft die großen Mengen von Hämosiderin auf, die sich in der Leber abgelagert hatten als Überreste des starken Blutzerfalles zur Zeit der Infektion. Hämosiderin enthielt das vermehrte periportale Gewebe, enthielten ferner die Leberzellen und vor allem die Sternzellen, die, mit ihm ganz ausgefüllt, oft intraacinäre Nester bildeten. Doch lag keine Cirrhose vor, es fehlte der Umbau des Lebergewebes und nichts deutete darauf hin, daß ein solcher im Werden begriffen war.

Literatur.

- Arnold, J., Virchows Archiv 82, 377. — Aschoff, Verh. d. deutsch. path. Ges. XVI, 1913. — Aschoff und Kiyono, Folia haemat. 15, 1913. — Askanazy, Virchows Archiv 205, 354. 1911. — Benda, Verh. d. deutsch. path. Ges. XVII, 1914. — Boeri, Riforma med. 1906, Nr. 12. — Brault et Legry in Cornil-Ranvier, Manuel d'histologie patholog. T. IV, S. 812. — Broetz, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 3, 931. 1909. — Burkhardt, Centralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat. 23, 49. 1912. — Chiari, Verh. d. deutsch. path. Ges. VIII, 1904. — Councilmann, Mallory and Pearce, Diphtheria. Boston 1901. — Ellermann zitiert nach Loele, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse XVIII/1, 1915, S. 546. — Flexner, The journal of experim. medicine, 1897. — Fränkel-Simmonds, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Leipzig 1886. — Freeman, St. of the dep. of path. Columb. Univ. Bd. VII, 1899/1900. — Friedreich, Virchows Archiv 12, 37. 1857. — Gaffky, Mitt. a. d. kais. Gesundheitsamt II. — Gilbert et Jomier, Arch. de méd. exper. et d'anat. path. 1908, S. 145. — Gilbert et Lereboullet, Compt. rend. de la soc. de biol. T. I, 1905, S. 706. — Gräff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 125, 1918, 352 und 126, 1. 1918. — Granier, Inaug.-Diss. Berlin 1868. — Gruber, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 77, 301. 1916. — Hanot, Le Progrès médical 44, 303. 1893. — Heitzmann, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 64, 401. 1918. — Hildebrand, Münch. med. Wochenschr. 48, 2512. 1910. — Hoffmann, Monogr. 1869. — Hübschmann, Leberregeneration bei Typhus usw. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 48, 540. 1910. — Hübschmann, Paratyphus. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 56, 514. 1913. — Joest, Verh. d. deutsch. path. Ges. XVII, 1914, S. 238. — Kamm, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 20. — Kiyono, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914. — Kretz, Pathologie der Leber. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse VIII, 1904, S. 473. — Kretz, Lebercirrhose. Verh. d. deutsch. path. Ges. VIII, 1904, S. 54. — Kuczynski, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 65, 315. 1919. — Lepehne, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 64, 55. 1918. — Leredde, Le Progres médical 25, 445. 1894. — Loele, Lubarsch-Ostertag Ergebnisse XVIII/1, 1915, S. 546. — Lonycope zitiert nach Loele. — Mallory, F. B., The journ. of exper. med. Bd. VII, 1908. — Mallory, F. B., Journ. of med. research. Bd. VI, S. 1. 1901.

- Mac Crae and Klotz, The journal of path. and bact. Bd. XII, S. 275. 1908.
— Mac Nee, Med. Klin. 1913, Nr. 28. — Markuse, Virchows Archiv **160**, 186.
1900. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 442. — Messerschmidt,
Zeitschr. f. Hyg. **75**, 411. 1913. — Nathan, La cellule de Kupffer. Paris 1908.
— Naunyn, Verh. d. deutsch. path. Ges. VIII, 1904, S. 58. — Opie, Journ.
of med. research. 1904, Nr. 12. — Osler, Edinburgh Med. Journ. Nov. 1897. —
Pearce, Journ. of med. research. 1906, Nr. 14. — Pearce, Albany med. ann.
1904, Nr. 25. — Porcile, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **36**, 375.
1904. — Posselt, Lubarsch-Ostertag XVII/2, 1915, S. 719. — Reed, The
Amer. journ. the med. sciences, Nov. 1895. — Reinke, Anatomischer Anzeiger
14, 86. — Rocha-Lima, Verh. d. deutsch. path. Ges. XV, 1912. — Roger et
Garnier, Arch. de méd. exp. et d'anat. path. T. XIII, 1901, S. 5. — Sabourin,
Arch. de physiol. norm. et path. 1883. — Schilling, V., Centralbl. f. allg. Pathol.
u. pathol. Anat. **19**, 577. 1908. — Schilling, V., Virchows Archiv **196**, 1. 1909.
— Schmidt, M. B., Typhus. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **18**, 593.
1907. — Schmidt, M. B., Milzausschaltung. Verh. d. deutsch. path. Ges. **17**,
1914, S. 156. — Schminke, Münch. med. Wochenschr. 1916, Heft 28–31. —
Schmorl, Arch. f. Gynäkol. **65**, 504. 1902. — Simmonds, Verh. d. deutsch.
path. Ges. XVII, 1914. — Siredey, Bull. de la soc. anat. 1881. — Sternberg,
Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, 278. 1918. — Wagner, Arch.
f. Heilk. **1**, 1860 und **2**, 1861. — Weigert, Berl. klin. Wochenschr. 1874, S. 559.
— Wells and Scott zitiert nach Saltykow, Virchows Archiv **211**, 467. 1913.
-