

(Aus dem Pathologischen Institut des Wenzel-Hancke-Krankenhauses Breslau.)

Zur Histogenese des Ikterus.

Von

Prof. Dr. Heinrichsdorff.

Mit 21 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. März 1923.)

Gegenüber der zur Zeit weit verbreiteten Ansicht einer nahezu ubiquitären Entstehung des Gallenfarbstoffs (*Hijmanns van den Bergh*) und einer damit zusammenhängenden „Polyvalenz“ des Ikterus (*Eppinger*) sollen im folgenden histologische Beobachtungen mitgeteilt werden, welche dazu angetan sind, wieder die Leber, und zwar die Leberzellen selbst, in den Mittelpunkt dieser Aktion zu stellen. Dabei sind alle möglichen Formen des Ikterus bei Menschen und Tieren in den Bereich der Untersuchung gezogen worden, um zu zeigen, daß diese Vorgänge trotz verschiedener Krankheitsursachen ganz ähnlicher Art und so geeignet sind, die Vorstellung einer *einheitlichen Genese des Ikterus* zu begründen.

Ausgehend von der histologisch wichtigsten Erscheinung des Ikterus, den Gallenthromben, war früher gezeigt worden, daß diese in morphologischer, physikalischer und histochemischer Hinsicht gut charakterisiert sind, und daß sie hierin weitgehende Ähnlichkeit mit den roten Blutkörperchen aufweisen. Damit ist eine Ableitung auch histologisch begründet, die physiologisch längst bekannt war, nämlich die des Gallenfarbstoffs vom Farbstoff der roten Blutkörperchen. Durch dieses Ergebnis erhalten wir zugleich Antwort auf die Frage: was wird aus der *Substanz* der roten Blutkörperchen, wenn ihr Farbstoff verarbeitet wird? Und bei aller Ähnlichkeit der beiden Arten von Körperchen sind wir keineswegs zu der Annahme einer vollkommenen chemischen Identität gezwungen. Es wäre durchaus möglich, daß sich auch an der Trägersubstanz Veränderungen abspielen ebenso wie am Farbstoff. Es kommt nur darauf an, zu zeigen, daß sich die einen von den anderen ableiten lassen, und zwar direkt ohne den Umweg über die Gallensekretion. Solange man in diesen Körpern nichts anderes sieht als „eingedickte Galle“, also lediglich eine besondere Form des Niederschlags des fertig gebildeten Sekretes, sind diese Körper natür-

lich für die Frage der *Entstehung* des Gallenfarbstoffs ohne Bedeutung. Nachdem ich aber glaubhaft zu machen versucht habe, daß es sich hier um *Vorstufen* der Gallenbildung handelt, haben wir einen Einblick in Vorgänge gewonnen, deren morphologischer Ablauf uns ohne diese Erkenntnis unbekannt bleiben muß. Dabei aber müssen wir stets im Auge behalten, daß es sich hier um eine *pathologische* Bildung handelt; denn unter normalen Verhältnissen bekommt man diese Körperchen nicht zu sehen. Die pathologische Gallenfarbstoffbildung, die wohl als Ausdruck einer überstürzten und unreifen Form der Gallenbildung anzusehen ist, wäre also dadurch gekennzeichnet, daß sich der Farbstoffwechsel bereits intraglobulär vollzieht; das Hämoglobinkörperchen wandelt sich unter Abgabe des Eisens und gleichzeitiger Oxydation in ein Bilirubinkörperchen um.

Die Einleitung dieses Prozesses kann man am schönsten bei der Arsenwasserstoffvergiftung der Tauben beobachten. Hier finden sich in intravasculären Zellen der Leber rote Blutkörperchen, die verschiedene Abstufungen der Färbung darbieten, vom leuchtenden Rot bis zur totalen Entfärbung. Eine sichere Bildung von Gallenfarbstoff habe ich jedoch in diesen Zellen nicht gesehen. Dagegen hat Löwit in den Erythrophagen des Frosches zweifelsfrei die Gallenkörperchen unter den Abbauprodukten der Blutkörperchen wahrgenommen. Die farblosen Körper habe ich wiederholt auch beim menschlichen Ikterus und auch dort, wo klinisch kein Ikterus beobachtet worden war, angetroffen. Diese hyalinen intracellulär gelegenen Körper hat kürzlich Wegelin zum Gegenstand einer Besprechung gemacht und sich gegen deren Herkunft von roten Blutkörperchen ausgesprochen, wie ich glaube, mit Unrecht; denn der Umstand, daß kein Hämoglobin in ihnen mehr nachweisbar ist, beweist natürlich nichts dagegen, daß solches früher vorhanden war, und der Nachweis der Zwischenstufen ermöglicht eben deren Ableitung von den Erythrocyten. Die farblosen Körper geben z. T. die Lorrain Smithsche Reaktion, wie ich an einem Fall nachweisen konnte (Fall 4).

Im allgemeinen kann man aber beim menschlichen Ikterus diese Übergänge nicht sehen, ebensowenig beim Toluylendiaminkterus der Hunde. Es ist mir daher fraglich, ob diese Metamorphose der roten in die grünen Körper immer durch diese farblosen Zwischenstufen hindurchgeht, und ob sie nicht vielmehr so rasch sich vollziehen kann, daß diese nicht nachweisbar sind. Auch das gleichzeitige Auftreten von intracellulär gelegenen roten und grünen Körpern ist entschieden selten: entweder sieht man nur rote oder nur grüne. Man darf wohl annehmen, daß der Zustand der Leberzellen und insbesondere die Funktion des Farbstoffwechsels für diese verschiedenen Bilder maßgebend ist. Ruht dieselbe, so bleiben die roten Blutkörperchen unverändert in den Leberzellen liegen, geht sie stürmisch vonstatten, so wird alles rasch in Gallenkörperchen

umgewandelt, geht sie in einem mehr mittleren Tempo vor sich, so sieht man rote und grüne Körperchen nebeneinander, evtl. auch ihre Zwischenstufen, wird endlich der Prozeß mitten in seinem Ablaufe unterbrochen, entweder durch den Eintritt des Todes oder durch das Unvermögen der Leberzelle zur Bilirubinbildung, so kann man auch nur farblose hyaline Kugeln in den Leberzellen antreffen.

Wenn man so die Gallenkörperchen als Abkömmlinge der roten Blutkörperchen auffaßt, so ist die notwendige Voraussetzung hierfür, daß in allen Fällen von Ikterus, wo dieselben angetroffen werden, sich auch ein Eindringen von roten Blutkörperchen in die Leberzellen nachweisen läßt. Ich habe schon früher darüber berichtet, daß in mehreren daraufhin untersuchten Fällen sich diese Annahme bestätigt hat. Die weitere Beobachtung hat gelehrt, daß es sich hier gar nicht um vereinzelte Fälle, sondern um einen weitverbreiteten Vorgang handelt, der in allen Fällen von Ikterus und auch solchen, wo klinisch kein Ikterus bemerkt worden war, anzutreffen ist. Die klinische Diagnose des Ikterus, soweit sie sich auf die Verfärbung der Haut und des Urins gründet, ist ja eine sehr grobe und umfaßt nur die ausgesprochenen Fälle. Zum Ikterus muß man aber auch alle Fälle von pathologisch gesteigerter Bilirubinämie rechnen, und hierauf ist meistens in der Klinik nicht untersucht worden. Wenn z. B. bei einem Falle von septischem Ikterus die Durchgängigkeit der Leberzellen für rote Blutkörperchen gefunden wird und derselbe Befund bei einem anderen Fall von Sepsis ohne Ikterus, so muß es durchaus zweifelhaft bleiben, ob hier nicht doch eine Bilirubinämie bestanden habe. Andererseits ist es sehr wohl denkbar, daß die Leberzellen wohl für *Gallenflüssigkeit* durchgängig sind, nicht aber für die körperlichen Bestandteile des Blutes, so daß nicht aus dem Fehlen von Erythrocyten in Leberzellen geschlossen werden darf, eine Durchlässigkeit der Leberzellen für Galle komme nicht in Frage. Wenn es also intrahepatocelluläre Erythrocyten ohne Ikterus und Ikterus ohne intrahepatocelluläre Erythrocyten gibt, so braucht darum nichts an der Auffassung geändert zu werden, daß die Schädigung des Lebergewebes im Sinne einer abnormen Durchgängigkeit als die Hauptursache des Ikterus angesehen werden muß, und daß eben die Durchgängigkeit der Leberzellen für rote Blutkörperchen ein histologischer Indicator dieser Veränderung ist. Den letzteren Standpunkt vertritt auch *Roeßle* in seiner bekannten Arbeit über die Hämochromatosis, worin er mehr die Schicksale der eisenhaltigen Derivate der Blutkörperchen im Auge hat: die Blutkörperchen werden hierbei durch die Tätigkeit der Leberzellen in eisenhaltiges Pigment umgewandelt. In vollkommener Analogie hierzu steht die hier vorgetragene Anschauung, daß die Leberzellen die eingedrungenen Erythrocyten unter Abbau des eisenhaltigen Blutfarbstoffs zunächst zu Gallenkörperchen und schließlich zu Gallenpigment umwandeln.

Unter den von mir untersuchten Fällen finden sich Lebern von Stauungskterus nach Pankreaskopfcarcinom und nach Carcinom der Gallengänge, von Ikterus bei Lebercirrhose und bei Lebercarcinom, von Fällen akuter Leberatrophie und solchen, die mit vollkommener Reparation ausgeheilt waren, von kardiopathischem Ikterus, von septischem Ikterus, von pneumonischem Ikterus, von Ikterus bei Encephalitis haemorrhagica, bei Lymphogranulom, bei perniziöser Anämie, bei infektiösen und toxischen Lebererkrankungen, von Icterus neonatorum und Icterus gravidarum (bei Hyperemesis). Außerdem habe ich Leberdegenerationen ohne klinisch manifesten Ikterus untersucht, ferner Lebererkrankungen bei Schlachttieren (Rindern und Schweinen), die Ikterus dargeboten haben. Experimentell habe ich bei Katzen Ikterus erzeugt durch Choledochusunterbindung, bei Hunden durch subcutane und intravenöse Tolyulendiamininjektionen und schließlich bei Tauben die Arsenwasserstoffvergiftung durchgeführt. Indem ich über alle diese Fälle weiter unten im Zusammenhang berichte, möchte ich hier vorwegnehmen, daß der Befund der intrahepatocellulären Erythrocyten fast in allen Fällen erhoben werden konnte und daher von genereller Bedeutung für den Ikterus überhaupt ist. Dieser Standpunkt ist bereits mit aller Schärfe von *Browicz* vertreten worden, und ich muß mich ihm in diesem Punkte durchaus anschließen. *Browicz* geht nun aber einen bedeutenden Schritt weiter, indem er auch unter physiologischen Verhältnissen ein solches Eindringen von Erythrocyten in die Leberzellen annimmt. Ich selbst habe an Kontrollebern, d. h. an solchen, die ganz normale Verhältnisse darboten und bei Krankheiten untersucht wurden, die erfahrungsgemäß ohne Ikterus einhergehen, ähnliches nicht gefunden. Er stützt seine Auffassung auf experimentelle Untersuchungen von denen es aber fraglich ist, ob sie nicht zu einer Leberzellschädigung führen, und auf Injektionsversuche, mittels deren man innerhalb der Leberzellen ein Netz von Kanälchen nachweisen kann, die einerseits mit Blutcapillaren, andererseits mit den Gallencapillaren zusammenhängen. Ähnliche Befunde sind auch von *Nauwerck*, *Schäfer* u. a. erhoben worden. Mangels eigener Untersuchungen kann ich mich zu dieser wichtigen Frage nicht äußern. Nur darauf möchte ich hinweisen, daß ich in meinen Präparaten intracelluläre Blut- und Gallenkörperchen gefunden habe, welche mitten im Protoplasma, und solche, welche in ausgesparten Räumen desselben gelegen waren. Hier bin ich geneigt, diese Vakuolen als sekundäre Bildungen aufzufassen, die so entstanden sind, daß sich um den Fremdkörper herum das Protoplasma zurückgezogen hat und so ein periglobulärer Spaltraum gebildet worden ist.

Man hat mich dahin mißverstanden, daß ich aus dem Nebeneinander von roten Blutkörperchen und Gallenkörperchen geschlossen haben

sollte, daß die letzteren aus den ersteren hervorgegangen seien. In Wirklichkeit war der Vorgang der Untersuchung der, daß ich zunächst die gemeinsamen morphologischen (Zusammensetzung aus kugeligen Körperchen), dann die physikalischen (homogene, glänzende, einfach brechende Körper) und die chemischen (Gram-Weigert und Lorrain Smith-Reaktion entsprechend der Zusammensetzung aus Eiweißkörpern und Lipoiden analog der Zusammensetzung der roten Blutkörperchen) Eigenschaften feststellte. Die morphologische Ähnlichkeit der Körper

kann so groß sein, daß, wenn man durch bestimmte Eingriffe die Farbunterschiede aufhebt, man oft nicht sagen kann, ob das eine oder das andere vorliegt (s. Abb. 1). Dadurch kam mir erst der Gedanke, daß die Gallenkörperchen aus den Blutkörperchen hervorgegangene Gebilde sein könnten, und, um die Richtigkeit oder Unrichtigkeit dieser Annahme zu prüfen, mußte man untersuchen, ob Blutkörperchen in die Leberzellen und Gallencapillaren eindringen können, ein Vorgang, der mir bis dahin ganz unbekannt war und in dem Maße, wie ich diesen Vorgang verbreitet fand, auch im allgemeinen unbekannt ist. So kam ich erst auf Umwegen dazu, die Anwesenheit der Erythrocyten in Leberzellen

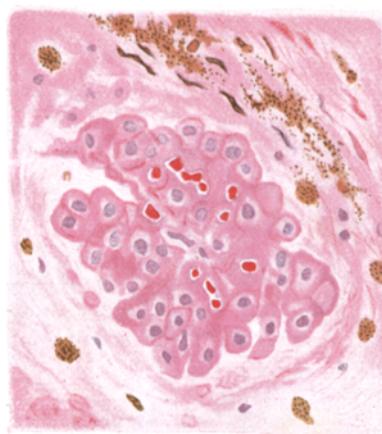


Abb. 1. *Malignes Adenom bei Pigmentcirrhose.* (Der Fall ist erwähnt im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1922, Nr. 12.) Die roten Einschlüsse sind Gallenkörperchen. Formalinhärtung, Jodalkohol, Hämatoxylin-Eosinfärbung.

festzustellen, und sah nun hierin natürlich eine Bestätigung meiner Annahme.

Es muß auffallen, daß ein so einfacher Befund wie die Lagerung der Erythrocyten in Leberzellen so selten erhoben worden ist. Zunächst liegt dies wohl daran, daß, abgesehen von den Fällen kardiopathischer Hepatitis, wo ein massenhaftes Eindringen von roten Blutkörperchen in die nekrotischen zentroaciniären Zonen beobachtet werden kann, diese Erscheinung so vereinzelt auftritt, daß die Untersuchung direkt auf diesen Punkt gerichtet sein muß, wenn man sie nicht übersehen will. Man muß oft viele Gesichtsfelder mit starken Linsen absuchen und muß sehr feine Schnitte haben, um sich vor der Täuschung zu sichern, daß die roten Blutkörperchen über oder unter den Zellen gelegen sind. Eine zweite Schwierigkeit liegt darin, daß die roten Blutkörperchen oft mangelhaft gefärbt sind. Die Alkoholfixation ist wegen der oft recht schlechten Hämoglobinfärbung nicht zu verwenden. Aber auch bei der

gebräuchlichen Formalinlösung habe ich öfter eine mangelhafte Färbung beobachtet. Man bedient sich am zweckmäßigsten der eigens zur Fixation der Blutzellen angegebenen Methoden — und hier bevorzuge ich die von *Ellermann* in die Technik eingeführte —, da sie noch einen anderen Übelstand beseitigen: selbst wenn nämlich die Erythrocyten gut gefärbt sind, so erscheint bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung sehr häufig das Leberzellprotoplasma in einem ähnlichen Farbenton wie die roten Blutkörperchen, so daß die Erkennung von protoplasmatischen Einschlüssen erschwert ist. Man muß also eine Methode haben, wo beide Zellbestandteile in einer verschiedenen Farbe erscheinen. *Ellermann* fixiert in *Helly-Maximowscher* Lösung (10 Teile Formalin auf 90 Teile *Zenkerscher* Lösung ohne Essigsäure) und färbt dann, wie folgt:

1. Formalin-Eosin 15 Minuten (1 proz. alkoholische Eosinlösung: 5 ccm, dazu 5 Tropfen neutrales Formol).
2. Abspülen in destilliertem Wasser von 45° C 2—4 Minuten.
3. *May-Grünwaldsche* Farbe verdünnt mit Aqua destillata im Verhältnis von 1 ccm Farbe zu 2 ccm Aqua 30 Minuten.
4. Destilliertes Wasser 5 Minuten.
5. Alcohol absolut. 2—4 Minuten (die Schnitte müssen nach der Alkoholbehandlung noch deutlich blau sein und dürfen nur einen rötlichen Schimmer haben).
6. Xylool.
7. Canadabalsam.

Hierbei färben sich die Leberzellbalken hellblau, die Leberzellkerne dunkelblau, und die roten Blutkörperchen setzen sich durch ihre leuchtende rote Farbe scharf von dem Lebergewebe ab. Auch bei Anwendung der *Lorrain Smithschen* Methode, die ich unten genauer würdigen werde, ist der Farbenunterschied zwischen dem gelben Gewebe und den schwarzen Blutkörperchen so in die Augen fallend, daß einem kein in die Zellen und zwischen die Zellen eingedrungener Erythrocyt entgehen kann.

Bei *Ellermann*-Präparaten, ebenso wie bei *Zenker*-Präparaten kann man nun die merkwürdige Beobachtung machen, daß, falls Gallenthromben vorhanden sind, diese z. T. eine leuchtend rote Farbe durch die Eosinbehandlung annehmen. Bekanntlich werden die in Sublimat fixierten Stücke nach dem Schneiden mit Jodalkohol behandelt, um sie von den Sublimatniederschlägen zu befreien. Meine Vermutung, daß vielleicht weniger die Fixierungsflüssigkeit¹⁾ als die nachträgliche *Jodbehandlung* an dieser Farbreaktion schuld seien, bestätigte sich, als ich Formalinschnitte in der gleichen Weise wie die Sublimatschnitte mit

¹⁾ Die Fixation kann aber auch an dem Zustandekommen dieser Reaktion beteiligt sein, da die Fixierungsflüssigkeiten Chrom enthalten und die Chromierung bei der histologischen Darstellung der Lipoide eine wichtige Rolle spielt.

Jodalkohol behandelte. Auch hier trat die leuchtende Rotfärbung der Gallenthromben ein. Um die Ursachen dieser Erscheinung zu finden, untersuchte ich die Wirkung der Jodbehandlung an dem ungefärbten Präparat: Durch die Behandlung mit Jod werden die größeren Gallenthromben in den interlobulären Gallengängen aus der gelben Farbe in die grüne übergeführt und die intracapillären Thromben aus der grünen Farbe in den farblosen Zustand. Die nachträgliche Eosinbehandlung färbt dann die intracapillären Gallenthromben leuchtend rot. Die interlobulären werden wohl auch rot gefärbt; diese Farbe ist aber nicht so leuchtend wie in den kleineren Thromben. Der Unterschied gegenüber der Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds besteht darin, daß hier wohl auch die intracapillären Gallenthromben entfärbt werden, die größeren interlobulären aber die gelbe Farbe festhalten. Jedenfalls kann man auch bei H_2O_2 -Präparaten die intracapillären Gallenthromben mit Eosin rot färben. Durch diese Rotfärbung werden die Gallenkörperchen auch ihrer Färbung nach den roten Blutkörperchen so nahe gebracht, daß sie ihnen außerordentlich ähnlich sind und man z. B. bei dem Inhalt von Gallenkanälchen oft nicht mit Sicherheit sagen kann, ob es sich um Blut- oder Gallenkörperchen handelt. Auch in solchen Fällen, wo Blutkörperchen in die Leberzellen eindringen und sich in Gallenkörperchen umwandeln, kann man nach Jod- oder H_2O_2 -Behandlung der Schnitte oft nicht sagen, ob das, was man in den Leberzellen an roten Körperchen sieht, Blut- oder Gallenkörperchen sind. Es kann sich natürlich nicht darum handeln, daß etwa ein Gallenkörperchen wieder in ein Blutkörperchen zurückverwandelt würde, vielmehr ist nach dem oben Gesagten anzunehmen, daß durch den Jodalkohol ähnlich wie durch das Wasserstoffsuperoxyd der Gallenfarbstoff oxydiert und dadurch zerstört wird, wenn er nicht, wie an den großen Gallenthromben, in Biliverdin übergeführt wird. Aber auch diese letztere Umwandlung geht mit einem starken Verlust der Eigenfärbung vor sich, so daß auch an den großen Thromben die Wirkung der Eosinfärbung deutlich zutage tritt. Wenn also durch diese Jodbehandlung Blut- und Gallenkörperchen in gleicher Farbe erscheinen, so beruht das nicht auf den gleichen Gründen, da einmal das Hämoglobin, das andere Mal die ihres Farbstoffs beraubte organische Grundsubstanz des Gallenkörperchens gefärbt wird. Ich glaube, daß, wenn man beide Arten von Körperchen immer so in der gleichen Farbe gesehen hätte, die aus theoretischen Gründen so nahe liegende Ableitung der Gallen- von den Blutkörperchen kaum auf Widerstand gestoßen wäre.

Nicht alle Gallenthromben verhalten sich gleich bei der Jodierung: in manchen Fällen tritt gar keine Rotfärbung ein, in anderen Fällen wird nur ein Teil der Thromben rot gefärbt, während die anderen die grüne Farbe festhalten.

Die eigentümliche Wirkung der Jodierung zeigt sich nun nicht allein an den Gallenthromben, sondern auch an einem Teil der Leberzellen. Auch diese nehmen einen leuchtend roten oder karmoisinroten oder mehr violetten Farbenton an, so daß sie sich deutlich von den übrigen Leberzellen absetzen. Zuerst sah ich dieses Bild bei einem Falle völligen Umbaus der Leber offenbar nach degenerativer Leberatrophie (Fall 20). Bei einem Vergleich mit dem auf gewöhnliche Weise gefärbten Schnitte sah ich auch diese Zellen, die aber hier viel weniger ins Auge fielen, weil sie sich nur durch eine etwas dunklere Färbung von den übrigen Leberzellen abhoben. Sie stimmen in ihrer Form und Aussehen offenbar überein mit den schon lange bekannten Zellbildern, welche hauptsächlich bei Regeneration des Lebergewebes beschrieben worden sind, als helle und dunkle Leberzellen. Die hier durch die Jodbehandlung hervortretenden sind offenbar „dunkle“ Zellen. Sie nehmen oft infolge des Druckes der umgebenden hellen Zellen ein ganz polymorphes Aussehen an und gleichen, wenn sie abgeplattet am Rande eines Leberzellbalkens liegen oder eingeteilt mitten im Balken mit langen Ausläufern, die sich zwischen die anliegenden Elemente einschieben, sternförmigen Zellen, die aber ja nicht mit *Kupfferschen* Sternzellen verwechselt werden dürfen, wie mir das begegnet ist. Das eigentümliche Verhalten dieser Zellen bei der Jodierung, das mit dem Verhalten der Gallenthromben übereinstimmt, legte den Gedanken nahe, daß vielleicht auch die anderen für diese charakteristischen Reaktionen sich positiv verhalten können. In der Tat habe ich nun in diesen und in anderen Fällen mittelst der *Lorrain Smithschen* Methode und auch mit der *Gram-Weigertschen* Färbung diese Zellen darstellen können.

Die *Lorrain Smith-Dietrichsche* Methode, die zum Nachweise der Lipoide dient, wird im allgemeinen wegen der Löslichkeit der Lipoide in Alkohol am Gefrierschnitt verwendet, und die Präparate werden in Glycerin untersucht. Ich habe bei der Untersuchung der Gallenthromben gefunden, daß diese sich auch am Paraffinpräparat mit Einschluß in Canadabalsam darstellen lassen, und bevorzuge diese Methode für unsere Zwecke, gerade um die gewöhnlichen alkohollöslichen Lipoide auszuschalten. Ich gehe so vor, daß ich die Stücke in Formalin härete, dann einbette und die aufgeklebten Schnitte 2 Tage lang im Brutschrank in der gesättigten Bichromatlösung halte und dann, nach kurzem Abspülen, in der *Kultschitzkyschen* Lösung 5—24 Stunden im Brutschrank färbe. Die Dauer der Färbung richtet sich nach dem Alter der zur Verfügung stehenden alkoholischen Stammlösung. Dann differenziere ich vorsichtig in der *Weigertschen* Borax-Ferricyankalimischung, die ich mit 3—5 Teilen Wasser verdünne. Ich gehe in der Differenzierung, die mit dem Mikroskop kontrolliert wird, so weit, daß die Leberzellbalken entfärbt sind, einen gleichmäßigen gelben Ton haben, die Leber-

zellkerne ihre schwarze Färbung verloren haben und nur noch an ihren bräunlichen Konturen kenntlich sind. Die roten Blutkörperchen treten dann in ihrer Mehrzahl durch ihre tief schwarze Färbung hervor, ebenso die Gallenthromben, falls welche vorhanden sind, wobei sie sich viel deutlicher wie bei anderen Färbungen von der gelben Unterlage abheben. Da die *Lorrain Smith*sche Methode sowohl die Blutkörperchen wie die Gallenkörperchen darstellt und nicht nur die gefärbten, sondern auch die farblosen Körper, ist diese Methode wie keine andere geeignet, den Übergang der einen zu den anderen auch durch die ungefärbten Zwischenstufen hindurch darzustellen und damit eine Morphologie der zwar nicht normalen, aber pathologisch gesteigerten Gallenbildung zu ermöglichen. Etwaige sich schwarz färbende Zellen der Leber heben sich ebenfalls scharf ab. Man kann bei guter Differenzierung auch die Kerne in den schwarzen Zellen nachweisen, da sie als helle runde Lücken ausgespart werden.

Man muß sich aber bei der Feststellung dieser Zellen vor drei Irrtümern schützen:

1. vor Farbstoffniederschlägen, die in grober Form, ja ohne weiteres erkennbar sind, unter Umständen aber doch in ihrer Form und Größe den Leberzellen ähnlich sehen können und dadurch sich von ihnen unterscheiden, da sie nicht im Niveau der übrigen Leberzellen gelegen sind;

2. von Fetttropfen, die wohl im Niveau der Leberzellen gelegen sind, sich aber durch ihre kreisrunde oder ovale Form und glatte Konturen von diesen unterscheiden;

3. von Zellen, die fetthaltiges Pigment enthalten, das in Form von staubförmigen Pünktchen die Leberzellen ausfüllt. Nur diejenigen Zellen, die gleichmäßig tief schwarz gefärbt sind, kommen für uns in Betracht.

Sehr günstig für unsere Zwecke ist auch ein weiterer Vorteil der *Lorrain Smith*schen Methode: die elektive Darstellung der Gallencapillaren. Um diese zu sehen, muß man allerdings sehr vorsichtig differenzieren und die Differenzierung abbrechen zu einer Zeit, wo die Leberzellkerne noch deutlich mitgefärbt sind. Ich habe so an einzelnen Fällen die Gallencapillaren so klar dargestellt gesehen, wie bei keiner anderen Methode. Auch der Inhalt der Gallencapillaren, die Gallenthromben, können mittelst dieser Methode in solchen Fällen dargestellt werden, wo man sie bei anderer Färbung nicht sieht. Es war mir bei der Arsenwasserstoffvergiftung der Tauben aufgefallen, daß man hier so selten Gallenthromben zu sehen bekommt. Als ich in einem solchen Falle einen Gefrierschnitt nach *Lorrain Smith* behandelte, kamen zahlreiche, äußerst zierliche Gallencapillarausgüsse zum Vorschein, also farblose Körperchen, die zwischen den roten Blutkörperchen und den

grünen Gallenkörperchen stehen und nur auf diese Weise gesichtet werden können.

Die nach der Methode von *Lorrain Smith* sich schwarz färbenden Zellen bin ich geneigt, zu der Verarbeitung von Erythrocyten in Beziehung zu bringen, so zwar, daß sie Zellen darstellen, welche das fertige Gallensekret enthalten. Dafür sprechen zwei Gründe: 1. die Tatsache, daß rote Blutkörperchen sowie Gallenkörperchen sich nach dieser Methode *elektiv* färben, was auf ihrem Gehalt an Lipoiden beruht. Nach *Smith* und *Dietrich* handelt es sich speziell um Cholestearingemische. Eine wichtige Stütze für unsere Auffassung geben die Präparate einer Toluylendiaminvergiftung des Hundes (Nr. 2). Hier wurden bereits bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosinfärbung eine große Anzahl von Leberzellen leuchtend rot gefärbt, und die Behandlung derselben Leber nach *Lorrain Smith* ergab eine Schwarzfärbung der Zellen, die nach Zahl und Lagerung im Leberläppchen vollkommen übereinstimmten mit den eosinophilen Elementen: besonders eine Gruppe von Zellen, die hart am Läppchenrande gelegen ist und das periportale Bindegewebe umsäumt, konnte mit Leichtigkeit identifiziert werden, ebenso trat die Ähnlichkeit darin hervor, daß ganze Balken von solchen Zellen gebildet wurden. Es ist dies eine vollkommene Widerlegung des mir gemachten Einwandes, daß die *Lorrain Smith*sche Methode für unsere Zellen keine elektive Färbung darstelle. Ferner geht daraus hervor, daß die durch diese Methode hervorgebrachten Bilder nicht etwa des Resultat einer willkürlichen Differenzierung sind, sondern durch Verhältnisse gegeben sind, die in der Natur der Zellen selbst liegen. Daher geben auch primär in Alkohol fixierte Präparate die Reaktion nicht. Für die innige Beziehung dieser Zellen zu der Verarbeitung der roten Blutkörperchen sprechen *Smith*-Präparate desselben Hundes, aus denen man ersehen kann, daß rote Blutkörperchen gerade in solche Zellen eindringen, und zwar nicht nur direkt, sondern auch durch Vermittlung der *Kupfferschen* Sternzellen, die mit den schwarzen Zellen in unmittelbarer Verbindung stehen. Eine Differenzierung von blutverarbeitenden und bereits Galle enthaltenden Zellen ist zwar durch diese Darstellungsmethode nicht möglich, da sie *keine Farbstoff-, sondern eine Substratreaktion* ist. Worauf es aber ankommt, ist, daß beide Körper in einer vollkommen gelösten und daher sekretreiften Form in diesen Zellen vorhanden sind.

2. spricht für die gallebereitende Tätigkeit dieser Zellen die Beobachtung, daß sie sich bei geeigneter Differenzierung als Ursprungsorte der Gallencapillaren erweisen. Der Einwand, daß die elektiv gefärbten Zellen den Gallencapillaren nur angelagert seien, wird durch die direkte mikroskopische Beobachtung widerlegt, daß man Bilder sieht, wo die Leberzellen spitze Ausläufer bilden, die sich in den Gallencapillaren fortsetzen, *ohne daß an der Zellwand irgendeine Fortsetzung der Capillaren*

erkannt werden kann. Die geläufige Vorstellung, daß die Gallencapillaren nur an der Wand der Leberzellen hinlaufen und sie umspannen, hat bereits einen Widersacher in *Pflüger* gefunden, der beobachtet hat, daß die Gallencapillaren auch ihren Ursprung nehmen von Ausläufern der Leberzellen, die direkt ihr Sekret in diese Röhrchen ergießen (s. auch *Löwit*). Diese Vorstellung wird durch Bilder, die ich bei Menschen, Hund, Katze und Taube mittels der *Lorrain Smithschen* Methode gefunden habe, als völlig richtig erwiesen. Durch diese Beobachtung wird auch ohne weiteres widerlegt, daß es sich etwa um *Kupffersche* Sternzellen handeln könnte. Hiernach halte ich mich berechtigt, diesen Zellen die Funktion der Gallenbildung zuzuschreiben und sie als cholo-poetische Zellen zu bezeichnen.

Jedoch besteht eine große Schwierigkeit darin, daß ich nicht vermochte, eine gesetzmäßige Beziehung zwischen der Anwesenheit solcher Zellen und der Größe der Gallenabsonderung festzustellen. Es gibt Fälle von sehr starker Gallensekretion (Taube 7), wo ich nur vereinzelte solcher schwarzen Zellen nachweisen konnte, und umgekehrt Fälle, wo sie sehr zahlreich vorhanden waren und sich die vermehrte Gallenbildung erst in ihren Anfängen befand (Taube 2). Allerdings kann der 1. Fall so erklärt werden, daß zur Zeit des Todes, wo die Leber entnommen wurde, gerade die Tätigkeit der Leberzellen eine geringe war, und der 2. Fall so, daß die Entleerung der Galle in den Darm wegen des frühen Eintritts des Todes noch nicht zur vollen Ausbildung gelangt war. Aber auch eine andere Erklärung wäre möglich, daß nämlich die Methode nicht genügend zuverlässig ist; wenigstens habe ich die Zellen in einem Falle (Taube 5) mit der *Ellermannschen* Methode sehr deutlich dargestellt bekommen, während die *Lorrain Smithsche* Methode hier vollkommen versagte. Diesen Mangel, daß sie nicht in allen Fällen und in einem bestimmten Falle nicht alle cholo poetischen Zellen zur Darstellung bringt, würde diese Methode mit vielen anderen spezifischen Methoden teilen (Fett-, Glykogen-, Fibrin-, Gliafärbung).

Wenn wir hier von den Zellen sprechen, welche bei vermehrtem Erythrocytenstoffwechsel in der Leber gesichtet werden, so müssen wir auch der sogenannten „grünen Zellen“ gedenken, die bei der Arsenwasserstoffvergiftung der Tauben auftreten. Diese Zellen sind von *Lepelne* mit Recht als Leberzellen angesprochen worden, was ja auch der einfache Augenschein lehrt. Sie finden sich meist gruppenweise zusammenstehend im Verbande der übrigen Leberzellen sowie am Rande des Balkens, andere in Ablösung aus dem Leberzellenverbande begriffen oder im Innern der Gefäße liegend. Sie sind meist auffallend groß, es gibt aber auch kleinere und zwischen den Leberzellen eingekeilte Gebilde von eckigen Formen; sie zeigen nur zum kleinen Teile farb-

stofffreie Kerne. Bei der Mehrzahl sind die Kerne *auch* deutlich grün und dunkler wie das Protoplasma, ein Teil von ihnen ist kernlos. *Lepehne* weiß mit diesen Zellen nichts Rechtes anzufangen. Einen Hinweis auf die Natur dieser Elemente gibt mir die Arbeit von *Kiyono* über Carminspeicherung. Dieser fand, daß die granuläre Form der Speicherung bei einer Degeneration der Leberzellen in die diffuse Färbung von Protoplasma und Kern übergeht, woran sich dann der Zerfall der Zelle anschließt. So möchte ich auch hier annehmen, daß die diffuse Durchtränkung vom Protoplasma und Kern mit Gallenfarbstoff eine Absterbeerscheinung der Zellen darstellt. Das setzt voraus, daß vorher das Sekret ebenso wie das Carmin in granulärer Form in den Zellen gespeichert war. In dem Falle XX und bei Hund II habe ich in der Tat einen großen Teil der Zellen ausgefüllt gesehen mit zahllosen, gleichmäßigen kleinen Körnern, die im Hämalaunpräparat grünlich, im Hämatoxylin-Eosin-präparat bräunlich erschienen und nach *Lorrain Smith* sich schwarz färbten. Es sind helle Zellen, die aber bereits ein Vorprodukt der Galle in Form kleiner, nach *Lorrain Smith* färbbarer Granula enthalten. Diese Zellen stehen im Gegensatz zu den schwarzen Zellen, bei denen offenbar eine Auflösung der Körnchen und daher eine diffuse Schwärzung des Protoplasmas erfolgt ist. Die grünen Zellen der Taube konnten ebenso wie die dunklen Zellen in schärfster Weise mit der *Lorrain Smith*-Methode dargestellt werden. Es bestehen also Beziehungen zwischen den „dunklen“, den „roten“, den „schwarzen“ und den „grünen“ Zellen dergestalt, daß sie alle nur verschiedene Ausdrucksformen der gleichen Funktion, nämlich der Cholopoeze, darstellen. —

Neben den grünen Zellen fallen bei den AsH_3 -Tauben noch andere Zellen oder zellige Gebilde ins Auge, die vorzugsweise in den Blutcapillaren liegen. Bei gewöhnlicher Färbung sieht man sie fast ganz erfüllt von intracellulären Körperchen, die sich bei der *Ellermannschen* Methode als Zerfallsprodukte von roten Blutkörperchen erweisen und sich nach *Lorrain Smith* tief schwarz färben. Diese Zellen entsprechen etwa in ihrer Größe Leberzellen oder gar dem Teil eines aus mehreren Leberzellen zusammengesetzten Balkens. Es ist oft sehr schwer, einen Kern in diesen Zellkörpern zu entdecken. Manche sind sicher kernlos, bei manchen ist er vielleicht nur durch den fremden Inhalt verdeckt, da, wo man ihn deutlich erkennen kann, ist er oft rund, meist aber unregelmäßig gestaltet, sein Inneres sehr hell, so daß die Nucleolar-substanz, meist 2 Kernkörperchen oder mehrere kleine Chromatinkörper, sehr deutlich auf dem hellen Grunde hervortritt. Diese Zellen sind nun augenscheinlich dieselben, welche *Lepehne* als *Kupffersche Sternzellen* bezeichnet. Diese Bezeichnung muß zunächst Verwunderung erregen; denn es gibt kaum größere Gegensätze als die spindelförmigen *Kupffer-*

Zellen mit den schlanken dichten Kernen und diese großen plumpen Gebilde mit den wie ausgeblasenen Kernen. Verständlich wird diese Ableitung allerdings, wenn man die progressiven Veränderungen der *Kupffer-Zellen* und namentlich der Milzendothelien zum Vergleiche heranzieht. Bei letzteren sieht man in der Tat im Stadium der infektiösen und toxischen Milzschwellung so große helle Zellen, die nur von den Reticuloendothelien abstammen können. Die blutkörperchenhaltigen Zellen der Milz sind offenbar solche Endothelien. Bei der Leber liegt aber die Sache anders. Hier kommen eben nicht nur die Endothelien, sondern auch die Leberzellen selbst als blutkörperchenhaltige Zellen in Betracht. *Lepehne* erwägt diese Möglichkeit überhaupt nicht und umgeht so die meines Erachtens überaus schwierige Differentialdiagnose dieser Zellen. Wie in den ausführlichen Versuchspraktiken des näheren belegt wird, bin ich gar nicht im Zweifel darüber, daß ein großer Teil dieser Zellen in der Tat Leberzellen sind. Sie gleichen diesen vielfach in der Form und Größe, in der Lagerung im Zellbalken, in der Beschaffenheit des Kernes. Es gibt allerdings eine große Zahl von ihnen, die viel größer sind, runder, deren Kerne ebenso größer, blasser und unregelmäßig geformt sind, Zellen, die auch vollkommen vom Balken losgelöst sind und in den Lichtungen der Capillaren liegen. Das sind aber alles Bilder, die man durch vielfache Übergangsstufen zu den typischen Leberzellen zurückverfolgen kann. Die Abstoßung der Leberzellen ins Capillarlumen ist ja ein Vorgang, den man bei Degeneration des Leberparenchyms, die bei AsH_3 -Vergiftung zweifellos vorhanden ist, häufig genug beobachten kann, und bereits für die oben besprochenen grünen Zellen nachgewiesen wurde. Man sieht auch viel freie Leberzellkerne in den Capillaren und daneben die Zeichen von Regeneration in Form von Kernteilungsfiguren.

Die Beteiligung der Leberzellen an diesem Prozesse ist ja auch in keiner Weise verwunderlich, wissen wir doch, daß diese ebenso wie die *Kupfferschen Sternzellen* Blutkörperchen, Eisen, Fett, Carmin usw. speichern können. In einzelnen Fällen (Taube 9 u. 10), wo vorher Carmin injiziert war, habe ich neben den unveränderten, mit Carmin beladenen *Kupfferschen Sternzellen* in deutlichem Gegensatze hierzu die plumpen Erythrophagen gesehen, die allerdings auch Carmin gespeichert hatten. Dies kommt aber, wie gesagt, auch Leberzellen zu und kann entweder schon vor der AsH_3 -Vergiftung geschehen sein oder erst später zugleich mit der Aufnahme der Erythrocyten. In diesen beiden Fällen, wo die *Kupfferschen Sternzellen* z. T., ebenso wie die Milzendothelien progressive Veränderungen der Zellformen zeigten, wurden erythrocytäre Einschlüsse auch in diesen Zellen beobachtet, ein Befund, der mir von Fällen der menschlichen Pathologie bekannt war. Ich bezweifle also gar nicht, daß die *Kupfferschen Sternzellen* auch Erythrocyten aufnehmen, und

daß ein Teil der intravasculären Zellen auch Sternzellen sind, glaube aber, daß die Leberzellen mindestens in demselben Maße dazu befähigt sind, sowohl die fixen Leberzellen, wie im Anfang dieser Arbeit erörtert ist, als auch die durch die AsH_3 -Vergiftung mobilisierten. Meinen Standpunkt bezüglich dieser Zellen möchte ich dahin präzisieren: es gibt zweifellose Leberzellen und zweifellose *Kupffersche Sternzellen*, welche rote Blutkörperchen und deren Abbauprodukte enthalten. Diese sichere Erkennung ist bedingt durch die charakteristischen Zell- und Kernformen. Bei fortschreitender Aufnahme von Blutkörperchentrümmern werden aber die Charaktere dieser Zellen völlig verwischt, und sie nehmen infolge der gleichen Funktion einander so gleiche Formen an, daß es bei sehr vielen von ihnen nicht mehr möglich ist, zu sagen, von welchen Zellen sie abstammen. Man kann dann nur noch ganz allgemein von „*Erythrophagen*“ sprechen. Diese Bezeichnung habe ich übernommen, weil sie kurz und verständlich ist. Was aber das Hineingelangen der Erythrocyten in diese Zellen anlangt, bin ich wenigstens bei den Leberzellen der Ansicht, daß es sich hier keineswegs um Phagocytose handelt, sondern um ein rein passives Verhalten der Zellen bei vermehrter Durchlässigkeit des Protoplasmas.

Die vorliegende Arbeit war keineswegs als eine Nachprüfung der Lehre vom „*reticuloendothelialen*“ Ikterus gedacht, sondern ging von den Gallenthromben aus und gelangte über den allgemeinen Nachweis der Aufnahme von Blutkörperchen in die Leberzellen zu der Vorstellung, daß die Leberzellen die Bildner des Gallenfarbstoffs und des Gallensekrets sind. Hierdurch kam ich natürlich in Konflikt mit der Lehre von der Entstehung des Gallenfarbstoffs in den Reticuloendothelien. Diese Anschauung muß ich für verfehlt halten. Zunächst halte ich den Nachweis für nicht erbracht, daß die von *Lepehne* durchweg als Reticuloendothelien angesprochenen Zellen in der Leber wirklich solche sind. Einen Teil von ihnen halte ich für Leberzellen. Sodann ist der Nachweis nicht erbracht dafür, daß in diesen Zellen Gallenfarbstoff gebildet wird. Die gelben und grünlichen Körnchen, die er beschreibt, sind Abbauprodukte der roten Blutkörperchen, ohne darum schon Gallenfarbstoff zu sein. Ein Teil von ihnen gibt Eisenreaktion. Die Gallenkörperchen haben ein dunkleres, sattes, unzweifelhaftes Grün und geben die *Gmelinsche* Reaktion, sie sind in diesen Zellen nicht vorhanden. In den *Milzendothelien* hat *Lepehne* selbst nur ein einziges Mal unter seinen zahlreichen Versuchen Bilirubin gefunden. Es handelte sich da um einen Fall, wo auch die Leber in deutlichster Weise Gallenbildung aufwies, so daß ein sekundäres Hineingelangen von der Leber in die Milz aus wahrscheinlich ist. Auch ich habe niemals in den Milzendothelien, trotzdem diese geschwollen und stark vermehrt waren, und trotzdem sie Blutkörperchen und ihre Zerfallsprodukte gespeichert hatten, ebenso wie die intra-

vasculären Zellen der Leber, Bilirubinbildung beobachtet. Die Aufstellung einer reticuloendothelialen Theorie der Bilirubinbildung ist deshalb völlig unverständlich, um so mehr, als aus den Blockadeversuchen *Lepehnes* hervorgeht, daß trotzdem Gallenfarbstoff in den Leberzellen gebildet wird. Ja, dasjenige Versuchstier, das die stärkste Gallenbildung und den stärksten Ikterus nach Arsenwasserstoffvergiftung aufweist (seine Ente 2), ist gerade ein solches gewesen, bei dem die Milz exstirpiert und die *Kupfferschen* Sternzellen blockiert waren, offenbar deshalb, weil dieses Tier bei vorsichtiger Dosierung nur sehr langsam auf die Vergiftung reagierte und so Zeit gewann, im Laufe von 3 Tagen bei 4 maliger Vergiftung die charakteristischen Zeichen derselben zu einer Höhe zu entwickeln, die den übrigen Tieren infolge zu raschen Todes versagt war.

Die außerordentliche Wichtigkeit der Leberzellen für die Gallenbildung und Ikterus wird gerade durch diesen Versuch demonstriert, ebenso durch die Tatsache, daß man in den Erythrophagen der Milz und der Leber keine Gallenfarbstoffbildung sieht, während sie in den Leberzellen deutlich hervortritt, entweder in Form von Gallenthromben (Taube 5) oder in Gestalt von grünen Zellen (Taube 6, 7, 8, 12 u. 13). Die Gallenthromben sind ein keineswegs regelmäßiger Befund beim Ikterus, beim Menschen ebensowenig wie beim Tiere. Bei der Toluylendiaminvergiftung der Hunde habe ich nach intravenösen Injektionen eine ganz erstaunliche Gallenfarbstoffbildung beobachtet, und zwar nur in den Leberzellen, während die Milz keine Spur davon aufwies. Auch in dem Fall 20 meiner Beobachtung war eine mächtige Gallenfarbstoffbildung in der Leber vorhanden, während die Milz gänzlich frei davon war. Und schließlich hat *Lepehne* selbst in seiner Arbeit über die *Weilsche* Krankheit niemals Gallenkörperchen in den Erythrophagen der Milz beschrieben, wohl aber Gallenthromben in den Gallencapillaren.

Was die entgegenstehenden Befunde von *Löwit* anlangt, so ist natürlich die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß bei Fröschen, an denen er experimentiert hat, die Verhältnisse anders liegen als bei höheren Tieren. Er will sie auch darum keineswegs verallgemeinern. Die sehr kritische Untersuchung dieses Forschers zeigt übrigens, wie vorsichtig man sein muß mit der Bezeichnung „Gallenfarbstoff“, da er auch grüne Körper gefunden hat, die keine *Gmelinsche* Reaktion gaben. Findet man also grünliche Körper in Milz- und Leberendothelien, so muß man 1. diese Fehlerquelle berücksichtigen, 2. die manchmal sehr schwierige Entscheidung treffen, ob wirklich *Kupffersche* Sternzellen und nicht vielmehr Leberzellen vorliegen und 3. die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß es sich auch um sekundäre Ablagerung des Gallenpigments handeln kann.

Selbst wenn nun, wie manche Beobachter wollen, Gallenkörperchen in diesen Erythrophagen gebildet würden, so wäre dieser Vorgang nach

den hier vertretenen Anschauungen noch keineswegs gleichbedeutend mit der Bildung des Gallensekretes. Was man in diesen Zellen sieht, das sind lediglich präparatorische Leistungen, Vorstufen der Gallenbereitung, Zertrümmerung der roten Blutkörperchen und deren Umwandlung in farblose und grüne Körperchen, relativ einfache Prozesse, die recht wohl auch in anderen als Leberzellen vor sich gehen können. Das normale Gallensekret ist frei von diesen corpuskulären Elementen; auch bei der pathologisch gesteigerten Gallenbildung, wo diese Körperchen in den Gallencapillaren anzutreffen sind, können sie nicht die chemischen Leistungen des Gallensekretes ausüben, weil sie ungelöst sind. Sie sind lediglich wertlose Schlacken, welche unter pathologischen Umständen beim Prozesse der Cholopoese als Nebenprodukt gebildet werden. Das fertige Endprodukt, das flüssige Sekret, erscheint in den histologischen Schnitten zunächst als vollkommen farblos und nimmt erst in den größeren Gallenwegen grünliche Färbung an, weil durch Abstoßungsprodukte des Epithels ein Substrat geschaffen wird, das von Gallenfarbstoff imbibiert wird. Dieses fertige Endprodukt wird in Zellen gebildet, die auch keineswegs grün erscheinen, ausgenommen, wenn sie degenerieren, aber durch diffuse Schwärzung nach *Lorrain Smith* die Ansammlung von Gallensekret in ihnen verraten. *Diese Zellen sind also die eigentlichen gallesezernierenden Elemente und finden sich nur in der Leber.* Damit erledigt sich auch die Streitfrage, ob die Galle in der Leber gebildet oder bloß ausgeschieden wird: *Nicht nur die Absonderung, sondern auch die Bildung des Sekretes ist nur in den Leberzellen nachweisbar.*

Ob es eine Gallenfarbstoffbildung in den Reticuloendothelien der höheren Tiere gibt, halte ich für histologisch nicht erwiesen. Ebenso wenig ist sicher, ob der in Form von Gallenkörperchen resorbierte Gallenfarbstoff, da er gar nicht gelöst ist, klinisch Ikterus hervorrufen kann. Wenn es aber selbst einen solchen Ikterus gäbe, muß man sich darüber im klaren sein, daß er vollkommen getrennt werden muß von demjenigen Zustande, wo fertig gebildetes Gallensekret in das Blut übergeht. Dieses Vorkommnis beruht auf einer Schädigung der Leber und ist ebenso ein Zeichen für die Erkrankung dieses Organs wie die Albuminurie für die Erkrankung der Nieren (*Minkowski*). Diesen Verhältnissen trägt die Bezeichnung Rechnung, die *Lubarsch* für diese verschiedenen Zustände vorgeschlagen hat: *Cholämie* und *Bilirubinämie*.

Jedenfalls muß man meines Erachtens das Gebiet der Bilirubinämie stark einengen. Ich habe wenigstens in allen mir zur Verfügung stehenden Fällen immer Leberschädigungen beobachtet, die den Ikterus erklären. Fälle von *Weilscher* Krankheit habe ich nicht gesehen, jedoch sind von anderen zweifellose Leberdegenerationen beschrieben worden, insbesondere von *Beitzke* auch das Eindringen von roten Blutkörperchen in

die Leberzellen, so daß mir auch hier die Leberschädigung als Ursache des Ikterus viel wahrscheinlicher dünkt als die hypothetische Gallenfarbstoffbildung in den Reticuloendothelien.

Zusammenfassung.

1. Das Gallensekret wird in den Leberzellen gebildet. Die vorher notwendige Zertrümmerung und Auslaugung der roten Blutkörperchen, die Herstellung eines gallefähigen Materials, wird in Erythrophagen der Leber und Milz vorgenommen.

2. Die gallesezernierenden Zellen der Leber sind dunkel, eosinophil, geben nach Jodbehandlung eine karmosinrote bis violette Färbung, werden nach *Lorrain Smith* tief schwarz und bilden den Ursprung der Gallenkapillaren.

3. Prinzipiell zu trennen vom Gallensekret sind die Gallenkörperchen, welche einen primitiven Versuch der Gallenbildung darstellen. Es sind lediglich zu Bilirubinkörperchen umgewandelte Hämoglobinkörperchen.

4. Dieser Vorgang findet bei höheren Tieren (Vögeln, Säugern) auch nur in den Leberzellen statt.

5. Bei allen Formen des Ikterus kann man eine Schädigung der Leber nachweisen derart, daß rote Blutkörperchen in die Leberzellen eindringen. Die Permeabilität kann nicht nur in cellulipetalem Sinne, sondern auch in cellulifugalem Sinne demonstriert werden, indem Gallenkörperchen in die Blutkapillaren eindringen. Diese abnorme Durchlässigkeit ist bei hämatogener Erkrankung der Leber auf die ikterogene Schädlichkeit, bei chologener Erkrankung (Stauungskterus) auf die Galle selbst zurückzuführen; die Noxe schädigt dabei nicht nur die Leberzellen, sondern auch die Blutgefäße und Endothelien. Es liegt nahe, in der Leberschädigung eine generelle Grundbedingung des Ikterus zu erblicken.

6. Bei schweren Formen des Ikterus, die durch eine starke Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung charakterisiert sind, kann man aber auch eine Abstoßung von gallenthrombenhaltigen und gallebildenden Zellen in die Blutbahn beobachten. Bei der Auflösung dieser Zellen gelangt der Gallenfarbstoff ins Blut und kann in den Endothelien gespeichert werden.

7. Der „reticuloendothiale“ Ikterus ist abzulehnen, weil die für diese Theorie in Anspruch genommenen Erythrophagen in der Leber und Milz der Tauben weder die Träger der gallenfarbstoffbildenden noch der gallensekretorischen Funktion sind und die in der Leber gelegenen überdies zum großen Teil abgestoßene Leberzellen sind. Diese Zellen enthalten lediglich die Abbauprodukte der roten Blutkörperchen, welche z. T. die Eisenreaktion, aber nicht die *Gmelinsche* Reaktion geben.

8. Die von *Naunyn* und *Minkowski* begründete Anschauung hat sich als vollkommen richtig erwiesen, da es nunmehr auch histologisch

gelungen ist, zu zeigen, daß 1. die Leberzellen es sind, die die Galle produzieren, 2. die Leberzellenschädigung zur „Parapedese“ führt.

Protokolle.

Fall 1. Kotzerke: Gallengangskrebs, Stauungskiterus.

Histologisch: Starke Erweiterung der interlobulären Gallenwege. Starke Gallepigmentierung der Leberzellen und *Kupfferschen* Sternzellen. Herdförmige Degeneration: Teils wabig degenerierte, teils stark pigmentierte kernlose Leberzellinseln. Im *Ellermann*-Präparat treten erst die roten Blutkörperchen deutlich hervor, und nun sieht man an zahllosen Stellen das Eindringen von Erythrocyten in die Leberzellen und in die Spalten zwischen den Leberzellen. Die meisten Leberzellen haben dabei einen gut färbbaren Kern und normale Protoplasmastruktur, würden also im gewöhnlichen Sinne nicht als degeneriert gelten.

Fall 2. Reichelt: Akute gelbe Leberatrophie.

Zentral: Völliger Zerfall der Leberläppchen. **Peripher:** Leberzellbalken mit stark verfettetem Protoplasma, aber gut erhaltenem Kern. Man sieht 1. Eindringen von roten Blutkörperchen in die Leberzellen, 2. Erythrocyten, die ihr Hämoglobin eingebüßt haben, ebenfalls intracellulär, 3. Gallenkörperchen. Die sub 2 genannten Körperchen sind zum Teil auch gallig gefärbt und unterscheiden sich nur durch ihre eckigen Konturen, die sie mit Erythrocyten gemein haben, von den abgerundeten Gallenkörperchen mit ihren glatten Rändern.

Fall 3. Jüngling: Zentrale Degeneration mit Atrophie (beginnende akute gelbe Leberatrophie?).

Die zentral gelegenen Zellen zeigen Verfettung, Dissoziation und Kernschwund. Der größte Teil der Läppchen ist aber, sowohl was den Aufbau zu Balken wie die Zellstrukturen anlangt, gut erhalten. Im *Lorrain Smith*-Präparat sieht man das Eindringen der roten Blutkörperchen zwischen und in die Leberzellen sowie die Bildung von Gallenthromben. Auch sieht man letztere, die zum Teil in den Gallenkapillaren, zum Teil in den Blutkapillaren stecken, und solche, die ganz intravasculär liegen. Im *Ellermann*-Präparat sieht man gleichfalls das Eindringen von Erythrocyten in die Leberzellbalken. Die Blut- und Gallenkörperchen sind nach Form und Farbe oft gar nicht zu differenzieren.

Fall 4. Protok.-Nr. 129: Zentrale septische Lebernekrosen.

Der zentrale Teil der Leberläppchen ist nekrotisch. Nur wenige Zellen haben hier noch einen Kern. In zahlreichen dieser kernfreien Protoplasmen sieht man rundliche, scharf begrenzte Körper liegen, die bei gewöhnlicher Färbung sich nicht von dem Aussehen des Protoplasmas unterscheiden. Bei *Ellermann*-Färbung sieht man, daß ein Teil dieser hyalinen Körper sich deutlich rot gefärbt hat und sich so von dem bläulichen Protoplasma scharf abhebt. Daneben sieht man, manchmal in derselben Zelle, kugelige Körper von der Farbe des Protoplasmas. Man kann nun unschwer sich davon überzeugen, daß diese letzteren nichts anderes sind als eingedrungene Erythrocyten, die auch in den Capillaren vollkommen abgebläfft sind und teilweise noch in ihrer eckigen Form, teilweise als runde Körper in die degenerierten Elemente zu liegen kommen. Merkwürdigerweise haben gerade die intracellulär gelegenen ihr Hämoglobin bewahrt, während es den intravasculär gelegenen Körpern total verlorengegangen ist. Bei der *Lorrain Smith*-Färbung zeigt sich, daß ein großer Teil dieser hyalinen Körper, namentlich die größeren von ihnen, keine positive Reaktion gibt. Die kleineren geben sie zum Teil, zum Teil nicht. Ein vollkommen analoges Verhalten zeigen aber auch die intracapillären Blutkörperchen, so daß hier wohl mit besonderen chemischen Veränderungen, vielleicht durch die Sepsis, gerechnet werden muß, die das Zustandekommen der Reaktion verhinderten.

Fall 5. Protok.-Nr. 361: Septischer Ikterus (Abb. 2).

Leberzellstruktur vielfach aufgelockert, Balken dadurch abnorm breit, Leberzellkerne zum Teil nur schwach gefärbt, beginnende Dissoziation, Endothel- und Capillarwand vielfach defekt. Viele Endothelien geschwollen, enthalten Erythrocyten. Auch in den Leberzellen sieht man bei genauem Hinsehen öfter rote Blutkörperchen, entweder im unverändertem Protoplasma oder in einer deutlich aufgehellten Stelle desselben; auch Bruchstücke von Erythrocyten werden intracellular gesichtet. Manchmal sieht man auch zwischen 2 Leberzellen einen lang ausgezogenen Erythrocyten in einem Spalte liegen, der dem einer Gallencapillare entspricht. Keine Gallenthromben. Statt der hämoglobinhaltigen sieht man manchmal aber auch abgeblaßte Blutkörperchen in der Farbe des Zellprotoplasmas.

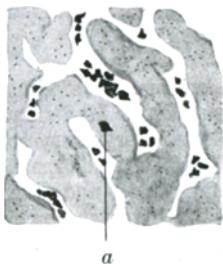


Abb. 2. *Septischer Ikterus.* (Fall 5.) *Lorrain Smith-Färbung.* *a* = im Zellbalken gelegenes Blutkörperchen.

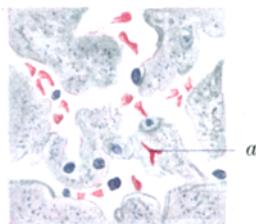


Abb. 3. *Pneumonischer Ikterus.* (Fall 6.) *Ellermann-Färbung.* *a* = im Balken zwischen den Zellen gelegene Erythrocyten.

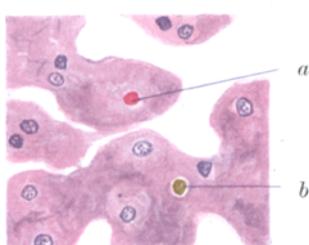
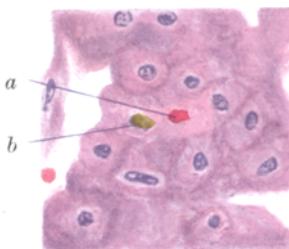


Abb. 4 u. 5. Zwei verschiedene Fälle von *kardiopathischem Ikterus.* (Fall 7 u. 8.) *a* = rote Blutkörperchen; *b* = Gallenkörperchen.

*Fall 6. Hönsch: Pneumonischer Ikterus (Abb. 3).*

Zentral grüne Pigmentierung der Leberzellen. Degeneration von Leberzellen nicht ersichtlich. Erst bei langem Suchen findet man folgende Bilder im *Ellermann*-Präparat: 1. Eindringen von roten Blutkörperchen zwischen die einzelnen Zellen des Balkens. Die roten Blutkörperchen sind in die Länge gezogen und kommen so in die interzellulären Spalten zu liegen, die der Lage der Gallencapillaren entsprechen. (Diese müssen also eröffnet sein, was man aber nicht sehen kann, da die Wandungen derselben nicht besonders hervortreten. Es muß demnach eine, wenn auch ganz minimale Lockerung im Gefüge des Zellbalkens bestehen, die man aber kaum bemerkt. Alles das muß man aber aus der abnormalen Lage der Blutkörperchen schließen.) 2. Sieht man spärlich auch ein Eindringen von roten Blutkörperchen in Leberzellen, auch in Vakuolen eingeschlossene Trümmer von solchen.

Fall 7. Seliger: Kardiopathischer Ikterus (Abb. 4).

1. Zentrale hämorrhagische Nekrose. 2. Eindringen von Erythrocyten auch in

Zellen, die den trabeculären Zusammenhang bewahrt haben und gute Kernfärbung aufweisen. Auch in *Kupffer*-Zellen sieht man rote Blutkörperchen. 3. Man sieht öfter, daß das Protoplasma der Leberzelle, dort, wo ein Erythrocyt eingedrungen ist, deutlich aufgeheilt ist. 4. Ferner bildet sich eine Vakuole, in die das rote Blutkörperchen zu liegen kommt. 5. Auch vollkommen entfärbte Körper sind in den Vakuolen zu sehen. 6. Im allgemeinen liegen die roten Blutkörperchen im Protoplasma, die grünen in Vakuolen.

Fall 8. Spinati: *Kardiopathischer Ikterus* (Abb. 5 u. 6).

1. Auch hier rote, blasses und grüne Körperchen in Zellen eingeschlossen. 2. Auch die grünen Körper sind, wenn sie nicht in Vakuolen liegen, ebenso eckig und unregelmäßig geformt wie die Erythrocyten. 3. Einerseits besteht sehr starke „Erytrophagie“, andererseits ausgedehnte Gallenthrombenbildung.

Fall 9. Septischer Puerperalikterus.

Im *Ellermann*-Präparat sieht man starke Aufnahme von roten Blutkörperchen in die Leberzellen, sowohl in solche, die noch ihre Kerne besitzen, wie auch in kernlose degenerierte Elemente.

Fall 10. Grosser: Kardiopathischer Ikterus e lue.

Zerstörung der Zentren mit hämorrhagischer Nekrose). Aber auch in nichtnekrotischen, mehr parazentral gelegenen Zellen sieht man rote Blutkörperchen liegen. Auch in Gallencapillaren findet man solche. Bei gewöhnlicher Färbung sieht man nur spärlich Gallenthromben, während sie im *Lorrain Smith*-Präparat sehr deutlich zutage treten.

Fall 11. Sopor gravidarum nach Hyperemesis (Abb. 7).

Man sieht 1. einzelne gut rot gefärbte Körperchen in Zellvakuolen, 2. gequollene (vergrößerte), blaß gefärbte Blutkörperchen, ebenfalls in Zellvakuolen, 3. wie 2. aussehende, intracellulär gelegene Körperchen, die schwach grün gefärbt sind, 4. solche, die stark grün gefärbt sind.

Fall 12. Spillmann: Stauungsleber.

Man sieht an einer Stelle, wo die Capillarwand undicht ist, 3 Blutkörperchen in einem Zellbalken liegen. Ikterus bestand nicht.

Fall 13. Peisker: Intoxikation unbekannter Art, leichter Ikterus. Abb. 7. *Sopor gravidarum mit Ikterus bei Hyperemesis.* (Fall 11.) a = Blutcapillaren; b = Einschlüsse von roten Blutkörperchen in Zellvakuolen.

Blutkörperchen in Leberzellen.

Fall 14. Protok.-Nr. 204: Primärer Leberkrebs.

In den an das Carcinom angrenzenden Leberpartien sind die Leberzellen zum Teil von großen Fetttropfen infiltriert. In dem vakuolisierten Zellprotoplasma,

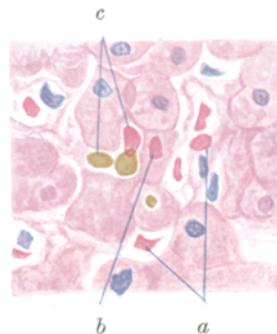
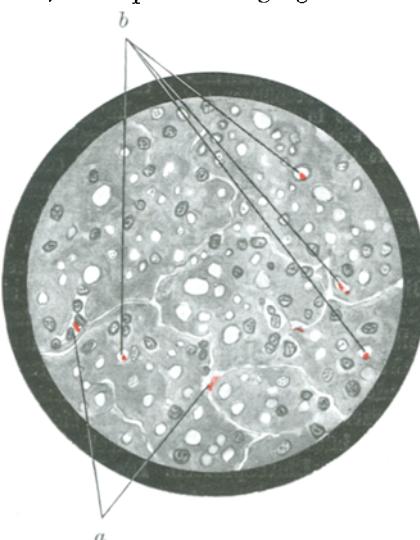


Abb. 6. *Kardiopathische Hepatitis.* (Fall 8.) a = Blutkörperchen in Blutcapillaren; b = rote Blutkörperchen in Leberzellen; c = teils grün, teils rot gefärbte Gallenthromben in Gallencapillaren. Formalinhärtung, Jodalkohol, Hämatoxylin-Eosinfärbung.



das vielfach sehr gut erhaltene, zum Teil aber schon in Degeneration befindliche Kerne aufweist, sieht man Erythrocyten in Vakuolen liegen.

Fall 15. Protok.-Nr. 272: *Embolische Hepatitis.*

Intra- und intercelluläre Plutkörperchen.

Fall 16. Protok.-Nr. 295: *Beginnende Lebercirrhose.*

Eindringen von roten Blutkörperchen in und zwischen die Leberzellen.

Fall 17. Protok.-Nr. 322: *Leber bei Typhus.*

Sowohl in den nekrotischen Herden wie in den gut erhaltenen Leberzellbalken findet man Erythrocyten in den Leberzellen.

Fall 18. *Leber bei Sublimatvergiftung.*

Intracelluläre Erythrocyten.

Fall 19. *Leber bei Epilepsie.*

Intra- und intercelluläre Erythrocyten. Auch viel Bruchstücke von solchen, die zum Teil entfärbt sind, finden sich in den Leberzellen.

Fall 20. Schnabel: *Subakute Lebercirrhose* (zentroacinar Degeneration mit

Ausgang in Atrophie, starke regenerative Hyperplasie, zahlreiche Gallenthromben, starker Ikterus). Abb. 8, 9 u. 10.

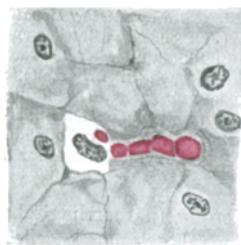


Abb. 8. *Regenerative Leberatrophie.* (Fall 20.) Mit rotgefärbten Gallenkörpern ausgefüllte Gallenkapillaren, deren Inhalt in eine Blutcapillare sich entleert. (Indirekte Parapades.)

1. Eindringen von roten Blutzellen in die Leberepithelien ist hier nur sehr schwer festzustellen. Alle Körper, die hier in reichlichem Maße innerhalb der Leberzellen und Gallenkapillaren in allen Formen und Größen liegen, sind grün und braun gefärbt. 2. Behandelt man die Formalinschnitte mit Jodalkohol, oder benützt man Zenkerpräparate, so tritt mittels Eosin eine rote Färbung der Gallenkörper und Gallenthromben auf, die diese Körper den roten Blutkörperchen und ihren Zerfalls- und Verschmelzungsprodukten täuschend ähnlich macht. 3. Wenn es hier nun schwer gelingt, den Nachweis des Eindringens der roten Blutkörperchen in die Leberzellen zu führen, offenbar weil sie sehr rasch in Gallenkörperchen und Gallenthromben umgewandelt werden, sieht man sehr deutlich

den umgekehrten Vorgang, die Exkretion des Körpers zurück in die Blutcapillaren. Man sieht teils kleine Gallenkörperchen, teils große Verschmelzungsprodukte, entweder direkt aus den Zellen oder aus intercellulär gelegenen Spalten in das Lumen der Blutcapillaren überreten. 4. Außerdem sieht man einen sehr merkwürdigen Vorgang, der auch zu der Exkretion des Gallenfarbstoffs in Beziehung steht. Im Leberzellenverbande fallen zunächst durch ihre dunklere Färbung (Hämotoxin-Eosinfärbung) scharf von den übrigen abgegrenzte polygonale Zellen mit eingebuchteten Rändern auf, die vielfach mit spitzen Ausläufern zwischen den umgebenden Leberzellen fixiert sind. Spärlich sieht man diese Elemente im Innern der Zellbalken, häufiger am Rande derselben, in unmittelbarer Berührung mit den Endothelien der Blutcapillaren. Die Farbe dieser Zellen ist entweder nur dunkler rot, dann aber auch braunrot und braun, wobei dunkle Körnchen im Innern sichtbar werden. Diese braunen Zellen buchten sich dann in das Innere der Capillarlumen hervor, zerfallen dann entweder in grünbraune Schollen oder stoßen sich als celluläre Gebilde, die noch einen, allerdings stark degenerierten Kern enthalten, ins Lumen ab. Es ist manchmal sehr schwer, diese freien Zellen von pigmentbeladenen *Kupffer-Zellen* zu unterscheiden. Daß sie mit letzteren nicht identisch sind, ergibt sich a) daraus, daß diese Zellen, solange sie noch im Leberzellverbande verbleiben, häufig von einer Endothelzelle bedeckt sind oder daß sie sich, wenn sie sich ab-

zustößen beginnen, pilzförmig über eine benachbarte Endothelzelle hinüberschieben; b) aus der Tatsache des Hervorgehens dieser Zellen unmittelbar aus der Kontinuität des Leberzellbalkens. 5. Bei der Jodbehandlung nehmen diese Zellen ebenso wie die Gallenthromben eine leuchtend bis violettrote Färbung an, und solche Präparate zeigen am deutlichsten die Verbreitung und Verteilung dieser Zellen. 6. Noch schärfer tritt die Bedeutung dieser Zellen zutage, wenn man den Schnitt nach *Lorrain Smith* behandelt. Hier sieht man nämlich die Beziehung zu den Gallencapillaren. Bei dem richtigen Grade der Differenzierung treten die fraglichen Elemente durch ihre tiefe Schwärzung hervor, ebenso das Netz der Gallencapillaren. Diese sind deutlich erweitert, und merkwürdigerweise laufen sie nicht allein am Rande der Leberzellen entlang, sondern man kann deutlich sehen, daß viele von ihnen direkt aus den schwarzen Zellen hervorgehen, und zwar aus den spitzen Aus-

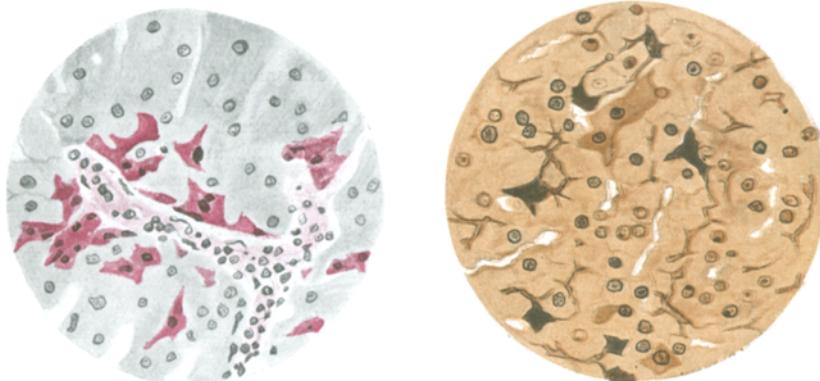


Abb. 9. *Regenerative Leberatrophie*. (Fall 20.)
Rot gefärbte, periportal gelegene Leberzellen.
Formalinhärtung, Jodalkohol, Hämatoxylin-
Eosinfärbung.

Abb. 10. *Regenerative Leberatrophie*. (Fall 20.)
Lorrain Smith-Färbung. Schwarz gefärbte (cho-
lopoetische) Zellen mit Ausläufern, die sich in
Gallencapillaren fortsetzen.

läufern derselben. Wir haben also nicht nur, wie in den bisherigen Fällen, die Bildung von Gallenfarbstoff beobachtet, die sich durch die Färbung von intracellulär gelegenen Körperchen kundgibt, sondern wir sehen hier eine gleichmäßig das ganze Protoplasma ausfüllende Masse, die gleiche Reaktionen gibt wie eben jene corpusculären Einschlüsse. Der Schluß liegt nahe, daß wir hier das gleiche Substrat, nur in einer außerordentlich feinen Verteilung, vor uns haben, eine Art Lösung, die als das histologische Substrat des Gallensekretes angesehen werden darf. Wir haben also in diesem Falle drei wichtige Vorgänge histologisch beobachtet:

- die Aussstoßung von Gallenkörpern in die Blutbahn (Parapedese),
- die Bildung von Galle in besonderen Zellen (Cholopoese),
- Aussstoßung von gallebildenden Zellen in die Blutbahn.

Fall 21. Scholz: Familiärer hämolytischer Ikterus, Tod an akuter Anämie.

Im *Gefrierschnitt*: Diffuse kleintropfige Verfettung der Leberzellen. Die Fetttröpfchen liegen innerhalb der Zellen, nicht alle in der gleichen Ebene und oft auch nicht in der gleichen Höhe wie der Kern. Diese eigentlich selbstverständliche Tatsache muß man sich deswegen vergegenwärtigen, weil man die Entscheidung, ob rote Blutkörperchen innerhalb der Zelle liegen, nicht abhängig machen darf von deren isonucleären Lokalisation in den Leberzellen. Gallenthromben habe ich nur in einem interlobulären Gallengang gesehen.

Im *Alkoholpräparat* sieht man im ganzen sehr gut erhaltene Trabekelzeichnung. Diese sind manchmal arg verschmälert. An einzelnen Stellen sieht man aber auch

bereits beginnende Dissoziation, Trennung der Trabekel in ihre einzelnen Elemente. Die Leberzellkerne wechseln stark in bezug auf Größe und Chromatinreichtum: kleine chromatinarme Kerne liegen neben großen chromatinreichen, man begegnet auch kernlosen Elementen und Zellen, die im Capillarlumen liegen. Viele Leberzellen enthalten ein körniges bräunliches Pigment in der Achse der Zellbalken. Die *Turnbullsche* Reaktion zeigt, daß es sich um eine ausgedehnte Eisenablagerung handelt, die man hauptsächlich in der Peripherie der Leberläppchen findet.

Im *Ellermann*-Präparat sieht man an zahlreichen Stellen die Einlagerung von Erythrocyten in den Leberzellbalken teils am Balkenrande, teils im Innern. Die Blutcapillaren sind stark angefüllt, abgesehen von Erythrocyten, mit großen Leukocyten, die einen blassen runden Kern und deutliche Nucleolen aufweisen. Das Protoplasma dieser Zellen ist zum großen Teil nicht granuliert, andere zeigen zarte neutrophile Granulationen. Diese großen mononucleären Zellen geben im Gefrierschnitt deutliche Oxydasereaktion, zum Zeichen, daß sie der Myelocytenreihe angehören. Daneben sieht man vereinzelte typische Normoblasten oder solche mit polychromatophilem oder basophilem Protoplasma. Zahlreiche Erythroblasten zeigen Mitosen. Hiernach handelt es sich also in der Leber um eine starke Hämapoese, ähnlich wie in dem auch untersuchten Knochenmark, wo aber die Myelopoese überwiegt. Es ist schwer zu sagen, ob die auch in diesem Falle nachgewiesene erhöhte Durchgängigkeit der Leber auf Rechnung dieser Endverwicklung oder auf Rechnung des familiären Ikterus zu setzen ist.

Die *Milz* wog 900 g und zeigte folgende Besonderheiten:

1. Atrophische Follikel, 2. starke Durchblutung der Pulpa (*Billrothsche* Stränge), Sinus undeutlich, 3. *Oxydasereaktion*: starke aber unregelmäßige Infiltration der Pulpa von myeloischen Elementen, 4. keine Erythrophagen, 5. wenig Eisen, 6. kein Gallenpigment, 7. im *Ellermann*-Präparat: neben granulierten und ungranulierten Myelocyten zahlreiche Normoblasten.

Fall 22. Kahrig: Perniziöse Anämie.

Leber histologisch: Zentrale Degeneration, Nekrose und Verfettung. Letztere reicht bis vielfach in die intermediäre Zone hinein. Die Degeneration schreitet vom Zentrum nach der Peripherie fort. In der Umgebung der Zentralvene ist vielfach auch die Balkenstruktur aufgehoben, der Endothelbelag der Capillaren geschwunden. Die Leberzellen haben aber auch in dieser Zone zum größeren Teil ihre Kerne bewahrt; sie zeigen ebenso wie die *Kupfferschen* Sternzellen stärkste Eisenablagerung.

Im *Ellermann*-Präparat sieht man in einzelnen Leberzellen neben Fettvakuolen solche, die rote Blutkörperchen enthalten, und zwar auch in solchen, die nach der geltenden Ansicht keineswegs als „degeneriert“ angesehen werden. Das einzige, was in diesem Sinne gedeutet werden könnte, wäre die Fettinfiltration. Die Erythrocyten haben zum Teil ihr Hämoglobin bewahrt, zum Teil ist es abgeblättert, dann völlig geschwunden, schließlich gibt es Kugeln, die ebenso wie das Protoplasma einem bläulichen Farnton angenommen haben. Eine Neigung zur Gallenkörperbildung ist nirgends vorhanden, dagegen bemerkt man die Umwandlung von roten Blutkörperchen in Hämosiderinkörperchen.

Fall 23. Hellmann: Perniziöse Anämie.

Leber histologisch: *Ellermann*-Präparat: Stärkste Zentralverfettung. Kerne dieser Zellen zum Teil erhalten, zum Teil geschwunden. Die Capillaren sind in diesem Gebiete völlig komprimiert, nur hin und wieder sieht man sehr enge, mit Blut gefüllte Spalten. Die roten Blutkörper sind zum Teil gut hämoglobinhaltig, zum Teil vollständig entfärbt oder graublau gefärbt. Diese kommen ebenso wie die roten Blutkörperchen in allen Größen vor, sind aber vorzugsweise kugelig, während die Erythrocyten vielfach auch ganz polymorph sind. Beide, rote Blutkörperchen

und farblose oder graublaue Kugeln, findet man nun aber auch in den Zellvakuolen, die den Fettvakuolen vollkommen gleichen, nur daß diese leer sind, während die anderen die Körperchen enthalten.

Grün gefärbte Körper habe ich nicht wahrgenommen. In den peripheren, gut erhaltenen Zellbalken, die sehr reichlich mit Eisen beladen waren, fanden sich Erythrocyten sehr spärlich.

Fall 24. Poloke: Ikterus bei Encephalitis haemorrhagica.

Ellermann-Präparat: Zentrale Degeneration, Dissoziation und Schwund der Leberzellen, zwischen deren Resten zahlreiche Rund- und Spindelzellen auftreten. Im größten Teil der Läppchen ist aber die Balkenstruktur gut erhalten, es fällt nur eine erhebliche Differenz der Kerne auf, die zwischen großen und bläschenförmigen und kleinen pyknotischen alle Übergänge darbieten. Sehr deutlich ist hier das reichliche Auftreten von Erythrocyten in den Leberzellbalken, besonders solchen, die sich durch ihre Breite vor anderen auszeichnen. So deutlich habe ich die Erscheinung an keinem anderen Fall gesehen.

Fall 25. Gebauer: Ikterus bei Lymphogranulom (lymphogranulomatöse Herde in der Leber).

Ellermann-Präparat: Das gut erhaltene Leberparenchym zeigt intratrabeculär an manchen Stellen deutlich Durchwanderung von Erythrocyten.

Schlachttiere.

1. *Rind* (angeblich lokale Gallengangserkrankung).

Histologisch: Kleinere und größere konfluierende Nekrosen, deren intralobuläre Lokalisation nicht sicher erkannt werden kann, da sie so groß sind, daß sie oft auf der einen Seite an die Zentralvenen und an anderen Stielen an das peritoneale Bindegewebe angrenzen. Es handelt sich um typische Koagulationsnekrosen. Daneben fällt eine andere Zellveränderung auf, welche darin besteht, daß abnorm große, offenbar stark geblähte Zellen mit zentral gelegenem Kern und sehr hellem, anscheinend verfettetem, stark vakuolisiertem Protoplasma auftreten, wie ich sie ähnlich bei experimenteller Chloroformvergiftung an Mäusen gesehen habe. Diese Zellen bilden meist Gruppen und sind intralobulär unregelmäßig orientiert. Da, wo sie gemeinsam mit den Koagulationsnekrosen auftreten, bilden sie häufig einen peripheren Saum um diese herum. Im *Ellermann*-Präparat sieht man im Gegensatz zu den anders fixierten Stücken sehr deutlich das Eindringen von Erythrocyten in die nekrotischen Balken. Auch in dem wenig geschädigten Parenchym, das nur fettige Infiltration aufweist, sieht man Erythrocyten innerhalb und zwischen den Leberzellen.

2. *Rind* (Kniegelenksvereiterung, Sepsis, Ikterus).

Histologisch: Leberzellen stark verfettet. Die Zellbalken sind im allgemeinen scharf gegen die Capillaren abgesetzt, jedoch sieht man vereinzelt, namentlich in der zentroacinären Zone Lockerung der Balkenstruktur, Verlust des Capillarenendothels und in Zerfall begriffene Leberzellen, deren verfettetes Protoplasma zum Teil bereits innerhalb der Capillaren gelegen ist. Im *Ellermann*-Präparat sind im allgemeinen die Erythrocyten in den durch Verfettung und Schwellung der Zellen stark verengten Capillaren gelegen, aber hin und wieder sieht man auch hier vereinzelt Erythrocyten zwischen den Leberzellen des Balkens und innerhalb derselben.

3. *Rind* (fieberhafte Erkrankung mit Ikterus).

Histologisch: Leberzellverfettung an der Peripherie der Läppchen. Diese Leberzellen sind vielfach zerfallen und das Fett liegt zum Teil frei in den Capillaren. Bei *Mallory*-Färbung sieht man, daß der Capillarsaum vielfach defekt ist und das Leberzellmaterial innerhalb der Capillarräume liegt. Im *Ellermann*-Präparat sieht

man starke Hyperämie und vielfach Blutkörperchen innerhalb der Zellbalken. Ein Teil der Blutkörperchen hat sich in Hämosiderinkörperchen umgewandelt.

1. Schwein (Rotlauf).

Histologisch: Starke leukocytäre Infiltration des Bindegewebes und Vermehrung der Leukocyten in den Blutcapillaren. In der peripheren Zone der Läppchen sind die Zellbalken scharf begrenzt. In der intermediären und zentralen Gegend dagegen sind die Grenzen unscharf und die Leberzellen gequollen und vakuolär degeneriert. Im *Ellermann*-Präparat tritt die schwere Zellschädigung viel deutlicher hervor. Wenn die peripheren Balken schön blau gefärbt sind, sind die zentral gelegenen Partien von blau-rötlichem Aussehen und zeigen trotz noch erhaltener, aber schwacher Kernfärbung rote Blutkörperchen innerhalb der Leberzellen. Ein Teil derselben ist deutlich abgeblaßt, ein anderer hat sogar eine bläuliche, dem Zellprotoplasma ähnliche Färbung angenommen, zuweilen sieht man auch in den Capillarlumen diese farblosen Körperchen, ein Teil von ihnen hat eine grünliche Farbe angenommen, besitzt einen starken Glanz und gibt eine positive Eisenreaktion. Auch in den anscheinend wenig geschädigten Zellen der Peripherie sieht man ein Eindringen von roten Blutkörperchen zwischen und in die Leberzellen.

2. Schwein (akute fieberrhafte Erkrankung mit Ikterus).

Histologisch: Deutliche Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Zentrale Hyperämie. Peripherie Verfettung. In den Capillaren sieht man zwischen den Blutkörperchen sehr häufig runde, grünliche stark lichtbrechende Körper, die auch zu größeren Kugeln vereinigt sind. Sie geben positive Eisenreaktion. Im *Ellermann*-Präparat sieht man in manchen fetthaltigen Elementen ein Eindringen von Erythrocyten als Zeichen, daß trotz gut erhaltenem Bau doch die Leberzellen eine abnorme Durchgängigkeit aufweisen.

3. Schwein (angeblich durch „Futterversetzung“ Peritonitis und Ikterus).

Histologisch: In vielen Läppchen fällt eine zentrale Pigmentierung der Zellbalken auf, die schon bei makroskopischer Betrachtung die zentralen Teile ähnlich wie bei einer Stauungsleber dunkel verfärbte. Im Sudanpräparat gibt dieses Pigment eine positive Reaktion. Im *Ellermann*-Präparat mäßige Blutstauung, peripherie Verfettung. Innerhalb der fettig infiltrierten Zellen und zwischen den Zellen rote Blutkörperchen.

Versuchstiere.

Katze : *Unterbindung des Choledochus*. Nach 14 Tagen wird das Tier bei deutlich bestehendem *Ikterus* getötet. Bei der Sektion findet sich eine blasenförmige Erweiterung der Gallengänge (Abb. 11).

Histologisch: Die großen Gallengänge zeigen deutliche Erweiterung ihres Lumens und starke Fältelung des gewucherten Epithels. Die kleinen, an denen man keine Erweiterung wahrnehmen kann, liegen in einem stark kleinzelligen infiltrierten und scheinbar auch gewucherten periportalen Bindegewebe. Während die große Mehrzahl der Leberzellen hell ist und ein wabiges Protoplasma besitzt, findet man Leberzellgruppen, die das Eosin stark angenommen haben und vorzugsweise um die portalen Bindegewebszüge herum zu Balken angeordnet sind. Aber auch unregelmäßig im Läppchen zerstreut findet man ebensolche Zellen und Zellgruppen. Die Kerne der Zellen überhaupt sind zum Teil groß, rund und zeigen eine sehr deutliche Chromatinzeichnung auf hellem Grunde. Andere sind dichter, unregelmäßig geformt, und die Chromatinzeichnung verwischt. Man sieht nun innerhalb der Leberzellen und zwischen ihnen in den Gallencapillarräumen teils schön rote, teils abgeblaßte Erythrocyten oder Trümmer von solchen teils direkt im Protoplasma gelegen, teils in Vakuolen. — Im *Lorrain Smith*-Präparat treten die be-

sprochenen Verhältnisse viel schärfer hervor. Zunächst sieht man sehr deutlich das Eindringen der roten Blutkörperchen in die interzellulären Spalten und in die Leberzellen. Ferner ist ein großer Teil der dunkleren Zellen tief schwarz gefärbt, während andere lediglich dunkler braun sind als die hellen Zellen. Ist die Differenzierung weiter fortgeschritten, so sieht man in den schwarzen Zellen die ausgesparten Kerne. Die schwarzen Zellen bilden Gruppen netzförmig miteinander verbundener Balken. Diese finden sich mit Vorliebe in der Umgebung des periportalen Bindegewebes, stimmen also in bezug auf ihre Lage und ihr Aussehen mit den eosinophilen Zellen überein. Auch mittels der *Gramfärbung* kann man die Zellen als tief dunkelblau gefärbte von der Masse der übrigen heller gefärbten Zellen unterscheiden, jedoch gelingt diese Darstellung nur an den Rändern des Präparates, wo offenbar die Differenzierung sehr langsam vor sich ging. Auch Bilder, aus denen die nahe Beziehung der roten Blutkörperchen zu diesen Zellen hervorging, kann man finden: direkte Verbindung der letzteren mit intravasculären Erythrocyten. Die schwarzen Zellen haben auch vielfach zackige Ausläufer, die sich in Gallencapillaren fortsetzen.

Eine Erweiterung der Gallencapillaren ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Das ist wichtig, da der Ikterus des Tieres schon sehr deutlich war. Das scheint mir dafür zu sprechen, daß die Parenchymenschädigung der Leber im Sinne einer abnormalen Durchlässigkeit früher eintritt als die Erweiterung und Berstung der Gallencapillaren. Danach wäre eine einheitliche Auffassung von der Entstehung des Ikterus möglich, gleichviel, ob es sich um mechanische oder hämatogene Schädlichkeiten handelt. Das Ausschlaggebende scheint die Gewebsveränderung zu sein.

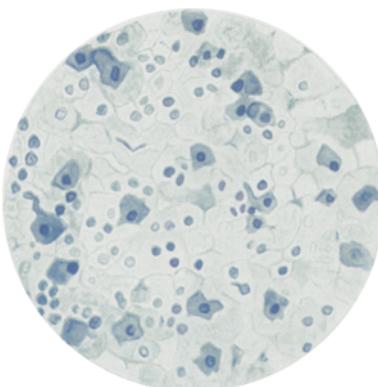


Abb. 11. Katze, welcher der Ductus choledochus unterbunden war. Starke Gallenstaung, *Gram-Weigert-Färbung*; dunkelblaue Leberzellen, die z. T. mit Fortsätzen versehen sind.

Toluylendiaminvergiftung.

1. Hund : 0,01 g subcutan pro Kilo. Nach 10 Stunden getötet, kein Ikterus.

Histologisch : Die Zellen der Leber sind stark vakuolisiert und die Zellbalken so breit, daß die Blutcapillaren zu Spalträumen verkleinert sind, welche spärliche Blutkörperchen enthalten.

2. Hund : 0,01 g subcutan pro Kilo. Einmalige Injektion, tags darauf Ikterus und Gallenfarbstoff im Urin, das Tier wird nach 2 Tagen getötet (Abb. 12, 13, 14 u. 15).

Histologisch : Schon bei schwacher Vergrößerung treten die Zentren der Läppchen besonders hervor, dadurch, daß sich in den Leberzellbalken ein zierliches Netz gefüllter Gallencapillaren findet. Die Injektion der letzteren ist so zart, daß man hier kaum von Gallenkörperchen in gewöhnlichem Sinne sprechen kann, so fein sind die einzelnen Körperchen, die sich perl schnurartig aneinanderreihen. An feinen Schnitten sieht man eine deutliche Differenzierung der Leberzellen in solche, die hell erscheinen und weniger Eosin angenommen haben, und solche, die stark eosinophil sind. Letztere sind oft zu Balken und Gruppen von solchen vereinigt und finden sich mit Vorliebe in der Umgebung des periportalen Bindegewebes, aber auch unregelmäßig in Läppchen zerstreut. Auffällig ist die große Zahl solcher Elemente. Benutzt man allerstärkste Vergrößerung, so sieht man, daß der an-

scheinend normale Aufbau der Leberzellen vielfach Störungen aufweist. Zunächst finden sich große Differenzen der Beschaffenheit der Leberzellkerne: die typischen Formen, große runde Kerne mit einem Kernkörperchen, bilden die Mehrzahl. Daneben erscheinen aber auch solche, die groß und unregelmäßig geformt sind, teils noch ein Kernkörperchen aufweisen, meist aber nicht mehr, sondern nur ein lockeres Chromatinnetz, weiterhin andere, die viel dunkler, geschrumpft sind, deren Chromatinnetz pyknotisch ist und so keine deutlichen Nucleolen mehr aufweist; die Kerne nehmen hier ganz unregelmäßig eckige Formen an. Zellen mit derartig beschaffenen Kernen oder auch freie solche Kerne sieht man nun sehr häufig auch in Ablösung vom Zellbalken begriffen und frei im Lumen der Capillaren. Diese Zellen ist man sehr oft versucht wegen ihrer engen Beziehung zu den Capillaren für *Kupffersche Sternzellen* zu halten, wovor nur die aufmerksame Beobachtung der im Zellbalken vor sich gehenden Degenerationsvorgänge schützt. Den letzteren entsprechen Kernteilungsbilder an Leberzellen, die man nicht selten antrifft. Die Capillarendothelien sind

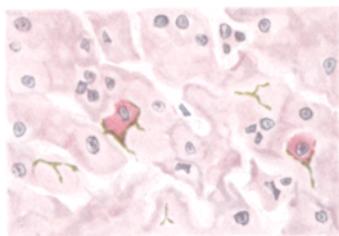


Abb. 12. Hund Nr. 2, *Toluylendiaminvergiftung*. Gewöhnliche Färbung: rote Zellen mit Gallencapillaren.

im allgemeinen durch ihre regelmäßigen schlanken Kerne von diesen degenerierten Leberzellkernen deutlich unterschieden. Schwierigkeiten aber entstehen dort, wo Capillarendothelien rote Blutkörperchen aufgenommen haben und progressive Erscheinungen an ihren Kernen aufweisen. Hier kann manchmal die Unterscheidung sehr schwer, ja unmöglich werden, jedenfalls aber wäre es ganz irrig, lediglich aus dem Eindringen von Erythrocyten zu schließen, daß es sich um *Kupffer* sche Sternzellen handeln müßte. Denn ein Eindringen von roten Blutkörperchen in die Leberzellen kann man auch innerhalb der unversehrten Zellbalken beobachten, namentlich aber sind gerade die an der Wand der Capillaren oder innerhalb derselben gelegenen Leberzellelemente einer solchen Invasion ausgesetzt.

Daß übrigens Hämoglobin in die Zellen übertritt, erkennt man sehr scharf auch aus einem anderen Befund, den bereits Browicz erhoben hat: dem Auftreten von Hämoglobintafeln innerhalb der Leberzellkerne. Entweder sieht man diese quadratischen oder rechteckigen Formen noch neben den erhaltenen Kernkörperchen, oder die ganze Kernstruktur ist verlorengegangen und nur noch die Kernmembran erhalten, welche manchmal durch sehr langgestreckte Krystalle stark in die Länge gezogen ist.

Browicz hat auch bereits die verschiedene Färbung der Leberzellen beobachtet. Diese tritt hier schon am nicht mit Jod behandelten Schnitt auf. Er deutet diese Erscheinung so, daß er die dunklen (roten) Zellen für die ruhenden ansieht, die hellen dagegen für die funktionierenden. Er vergleicht die Bilder mit denen der Gianuccischen Halbmonde, weil die dunklen Zellen oft verschmälert und eingebuchtet erscheinen. Diese Beobachtung trifft für manche dieser Zellen zu. Im großen und ganzen aber haben die eosinophilen Elemente in meinem Falle dieselbe Größe und Form wie die hellen Zellen, so daß ich sie für sehr funktionstüchtige Elemente ansche, die man eher mit den ja auch stark eosinophilen Belegzellen der Magendrüsen vergleichen könnte.

Färbt man die Schnitte nach der Methode von *Lorrain-Smith*, so geben dieselben Zellen, die im gewöhnlich gefärbten Präparat als eosinophil erscheinen, eine tiefschwarze Färbung. Sie bilden ebenso wie diese ganze Zellbalken. Die einzelnen Elemente sind gegen die benachbarten hellen Zellen scharf abgesetzt.

An besonders gelungenen Präparaten ist der Kern dieser Zellen deutlich ausgespart. Vielfach kann man sehen, daß Ausläufer dieser Zellen sich in die intercellularen Spalten fortsetzen, die den Gallencapillaren entsprechen. Daß es sich um solche handelt, sieht man auch daran, daß das zierliche, aus schwarzen Körnchen bestehende Netz ganz dem Bilde entspricht, das wir oben als körnchenführendes Gallencapillarennetz in den Zentren der Läppchen beschrieben haben. An manchen Präparaten sieht man bei einem gewissen Differenzierungsgrade auch in den hellen Zellen zahlreiche schwarze, eckige und runde Körnchen. Die Hämoglobintafeln in den Kernen erscheinen auch tiefschwarz.

Ferner ist wichtig die Beziehung der schwarzen Zellen zu den Blutcapillaren und deren Inhalt. Zunächst sieht man, daß diese Zellen nicht immer scharf am Balkenrande abschneiden, sondern deutlich in das Capillarvolumen vorspringen. Andere Zellen, die den Kupfferschen Sternzellen in Form und Lage ähnlich sein können, liegen am hellen Balkenrande oder im Capillarlumen ebenfalls tiefschwarz gefärbt. Das gleiche gilt aber auch von den zweifelsfreien Leberzellen (s. oben). Des weiteren kann man beobachten, daß diese Zellen auch Verbindungen haben mit den intravasculären Blutkörperchen, wohl in dem Sinne, daß diese direkt in sie eindringen oder, was auch vorkommt, durch Vermittlung von Kupfferschen Sternzellen, die Erythrocyten phagocytiert haben und mit den Leberzellen verankert sind.

Es genügt nicht, die einzelnen Schnitte in einer schematischen Weise zu behandeln. Wenn man z. B. so verfährt, daß man, wie es für die Lipoidfärbungen angegeben ist, die Schnitte in unverdünntem Boraxferricyankalium über Nacht stehen läßt, so sind alle Zellen aufgehellt und keine Gallencapillaren mehr zu sehen. Verfährt man dagegen so, daß man verschiedene Verdünnungen der Differenzierungsflüssigkeit verschieden lange Zeiten einwirken läßt, so gewinnt man die überraschenden Resultate, die uns einen Einblick in die Vorgänge gestatten, die sich bei der Gallenbereitung in den Leberzellen abspielen. Die unverdünnte Lösung darf man höchstens 2 Stunden wirken lassen, dann gibt es eine klare Sonderung der

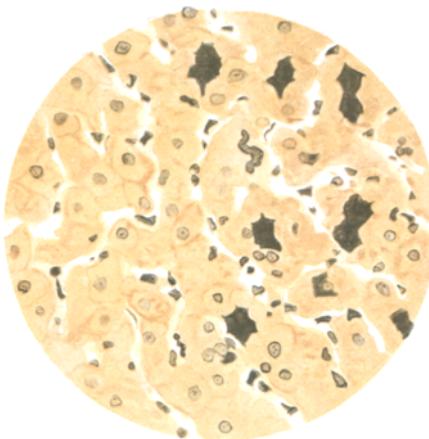


Abb. 13. Hund Nr. 2, Tolylendiaminvergiftung. Lorrain Smith-Färbung. Schwarz gefärbte Leberzellen mit Fortsätzen.

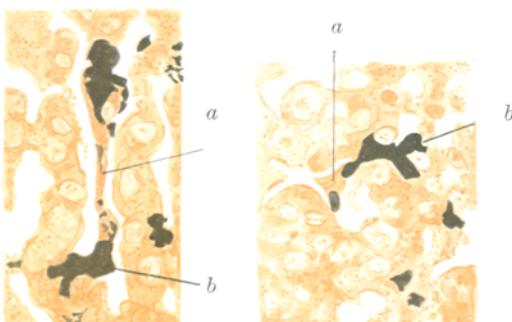


Abb. 14 u. 15. Hund Nr. 2, Tolylendiaminvergiftung. Lorrain Smith-Färbung. Verbindung der mit Erythrocyten beladenen Endothelen mit chlopoetischen Leberzellen. *a* = Kupffersche Sternzellen; *b* = Leberzellen.

hellen von den dunklen Zellen. Um aber feinere Einzelheiten zu erkennen, darf man überhaupt nicht die unverdünnte Lösung benutzen, sondern muß dieselbe mindestens zur Hälfte verdünnen. Auch in dieser Lösung darf man die Schnitte nicht länger wie 4—6 Stunden liegen lassen. Nach 4 Stunden ist der Schnitt noch dunkelbraun, und es treten die schwarzen Körnchen der hellen Zellen zutage, nach 6 Stunden ist der Schnitt hellbraun, und die Leberstruktur tritt viel deutlicher hervor, aber auf Kosten der schwarzen Körnelungen, die zum größten Teil entfärbt sind. Jetzt sieht man auch, daß die schwarz gefärbten Teile ein vielfach zusammenhängendes Netzwerk darstellen, das von Inhaltsbestandteilen der Blutcapillaren, Leber- und Endothelzellen und Gallencapillaren gebildet wird. Der naheliegende Gedanke, daß es sich hier um ein künstliches Produkt einer ungenügenden Differenzierung handelt, wird immer wieder zurückgedrängt durch die Präzision der dargestellten Teile: die scharfe Abgrenzung des Zellprotoplasmas von den eingeschlossenen Kernen einerseits und den vollkommen aufgehelten Nachbarzellen andererseits, und durch die scharfe Abgrenzung der inter- und intracellulären Einschlüsse. Bei Verwendung noch schwächerer Differenzierungs-lösungen (3—5fache Verdünnung) braucht man in bezug auf die Zeit nicht so ängstlich zu sein, muß aber manchmal 1—2 Tage und darüber bis zur Klärung des histologischen Bildes warten.

Die Vorstellung, die man aus diesen Bildern gewinnt, ist die, daß die roten Blutkörperchen in den Leberzellen zu Galle verarbeitet werden. *Das Verhältnis der hellen zu den dunklen Zellen in bezug auf diese Funktion scheint derart zu sein, daß die hellen ein Vorprodukt der Galle enthalten, das noch in Form corpusculärer Elemente (schwarzer Körnchen) auftritt, während die schwarzen Zellen das bereits fertige Sekret enthalten und in die Gallencapillaren entleeren.* Differenziert man nämlich über den Zeitpunkt hinaus, wo die schwarzen Zellen dargestellt erscheinen, so färben sich diese, statt diffus schwarz, diffus braun, ohne daß die schwarze Körnelung der hellen Zellen auftritt. *Das Sekret ist hier also in einer anderen und zwar gelösten Form enthalten.*

3. Hund: 0,02 Toluylendiamin pro Kilo subcutan. Kein Ikterus.

Daher nach 3 Tagen wieder 0,02 pro Kilo subcutan. Da auch nach dieser Injektion kein Ikterus und kein Gallenfarbstoff im Urin erscheint, wird zu intravenösen Injektionen geschritten. Trotz starker Steigerung der Dosis und mehrfach wiederholten Injektionen, die schließlich bis zu einer Gesamtmenge von 6 g (!) Toluylendiamin verabreicht werden, tritt kein Scleralikterus und kein Gallenfarbstoff im Urin auf, so daß nach einer Versuchsdauer von 12 Tagen das Tier getötet wird. Die Sektion ergibt deutlichen Gewebsikterus, ferner ist im Blute die nach *Hijmans van den Berg* angestellte direkte Gallenfarbstoffreaktion stark positiv (Abb. 16).

Histologisch: Außerordentlich zahlreiche große Gallenthromben in den Acinuszentren. Diese liegen zum Teil innerhalb der Leberzellbalken, in Zellvakuolen und in den Gallencapillaren, zum Teil aber auch in den Blutcapillaren. An geeigneten Stellen sieht man nun folgendes: eine ganze, mit Gallenthromben und kleinen Gallenkörperchen ausgefüllte Leberzelle oder ein Teil einer solchen hat sich vom Balken abgelöst, wird aber noch deutlich begrenzt von der Blutcapillarwand, die auch einen Endothelbelag aufweist. Vielfach sieht man auch gallige Massen, die noch in einer Leberzelle gelegen sind, aber bereits im Stadium der Abtrennung von dem den Kern beherbergenden Zellteil sind. Da, wo die Capillarwand zerstört ist, kann man nun deutlich die Abstoßung dieser Gallenthromben in die Blutbahn erkennen. Die intravasculär gelegenen Gallenthromben sind offenbar zum Teil in eine protoplasmatische Masse eingebettet, die stark im Schwinden begriffen ist und meist gar keine Kerne mehr aufweist. Kerne, die offenbar den Endothelien angehören, sieht man öfter in ihrer unmittelbaren Umgebung, rand-

ständig zu mehreren. Selten sieht man ein Eindringen dieser Kerne in die die Gallenthromben beherbergende Zelle. Andere Gallenkörper sind einzeln oder in Konglomeraten innerhalb der Capillaren gelegen, ohne daß man aber von einer protoplasmatischen Einbettungsmasse irgend etwas wahrnimmt; die Leberzellen sind offenbar zerfallen, und nun ist es natürlich sehr leicht denkbar, daß diese frei im Lumen befindlichen Fremdkörper sekundär von Endothelien aufgenommen werden. Diese Ablösung von Leberzellen — auch zu mehreren zusammen — beobachtet man nicht nur an gallehaltigen Zellen, sondern auch an gallefreien. Die Leberzellerne nehmen an solchen ganz unregelmäßige, ja bizarre Formen an; sie verlieren zunächst ihr deutliches Kernkörperchen, werden eckig, schrumpfen, verschmälern sich, werden sehr blaß und können ganz schwinden. In anderen Fällen werden sie auffallend dunkel, pyknotisch, bei starker Verkleinerung des ganzen Gebildes. Im ersten Fall können sie Formen annehmen, die denen vergrößerter Endothelien gleichen, im letzteren Falle können sie sich so weit verkleinern, daß sie Leukocyten ähnlich werden. So gestaltet sich oft die Erkennung der Zellen außerordentlich schwierig. Gleichwohl glaube ich in einzelnen Fällen auch typische Endothelien mit vereinzelten Gallenkörperchen beladen gesehen zu haben. Aber die große Masse der sehr großen breiten und plumpen, mit Gallenthromben erfüllten Zellgebilde kann man mit Sicherheit auf Leberzellen zurückführen.

Am *Lorrain Smith*-Präparat tritt dieses ganz besonders deutlich hervor. Man kann hier unschwer alle Stadien der Auslösung dieser Zellen aus dem Balkenverband und ihre Abschiebung ins Gefäßblumen beobachten. Im Gegensatz zu diesen Zellen stehen die total schwarz gefärbten Elemente, die zum großen Teil im Leberzellverband liegen, zum kleineren aber auch in den Gefäßen. Sie sind eckig, polymorph, haben kleine zackige Ausläufer, die man mehrfach in Gallenkapillaren übergehen sieht. Sie finden sich hier mit Vorliebe in den Zentren der Läppchen, da, wo auch die Gallenthromben am zahlreichsten sind. Da die roten Blutkörperchen und die Gallenkörperchen sich in derselben Farbe darstellen, sieht man, wie schwer es oft ist, beide auseinander zu halten. Man gewinnt so den Eindruck, als ob ein reger Austausch der Körperchen zwischen den Blutgefäßen und den Leberzellen statthätte. Die Natur dieser Körperchen erkennt man dann im *Ellermann*-Präparat. Die Gallenthromben zeigen auch hier schwarzgrüne Färbung und heben sich deutlich von den roten Blutkörperchen ab. Da kann man sich überzeugen, daß an zahlreichen Stellen rote Blutkörperchen in die Zellbalken eindringen zwischen die einzelnen Zellen und in das Innere derselben. Allerdings muß man sich von der vorgefaßten Meinung freimachen, die in allen Zelllücken, wo man rote Blutkörper-

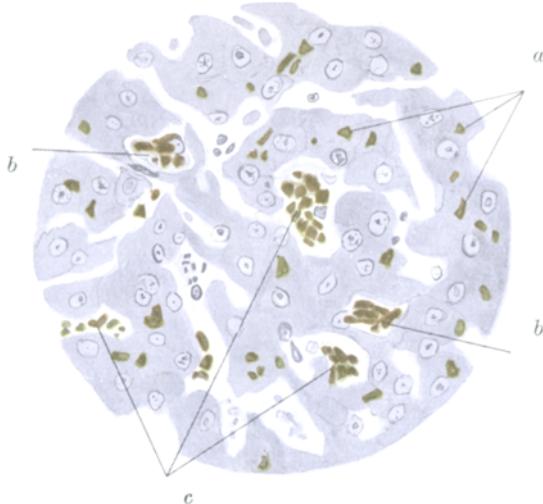


Abb. 16. Hund Nr. 3, *Toluylendiaminvergiftung*. Massenhafte Gallenthromben. a = Gallenkörper in Leberzellen; b = Gallenkörper in Leberzellen, die sich aus dem Balkenverbande herauslösen; c = frei in den Blutcapillaren liegende Gallenkörper.

chen findet, Blutcapillaren zu sehen glaubt. Daß die Hohlräume zwischen und innerhalb der Zellen zum großen Teil keinesfalls Blutcapillaren sind, sieht man gerade an den Gallenkörpern, die sich oft in derselben Lage befinden, in genau solchen Hohlräumen, und deren zumeist intracelluläre Lokalisation unbestritten ist.

Taube: 1 g Touluylendiamin.

Histologisch: Auch hier sieht man schon bei gewöhnlicher Färbung eine deutliche Differenzierung der Leberzellen in solche, die das Eosin stärker angenommen haben, ganze Balken bilden oder zu mehreren vereinigt innerhalb eines solchen gelegen sind. Die einzelnen eosinophilen Zellen sind oft mit scharfem, oft eingebuchtetem Rande von den benachbarten hellen Zellen, die fast kein Eosin angenommen haben, abgesetzt. Oft ist die Verteilung dieser Zellen auch so, daß sie in der Längsrichtung aneinandergereiht, eine Balkenhälfte bilden, während die andere von hellen Zellen gebildet wird. Während nun die dunklen Zellreihen meist scharf gegen die Capillaren abgegrenzt sind, ist das bei den hellen Zellreihen oft nicht der Fall. Die Ränder dieser Zellen buchten sich häufig in das Capillarlumen vor, so daß dieses stark verengt wird oder ganz verschwindet. Manchmal sieht man auch am Rand der Ausbuchtung eine Endothelzelle mit emporgedrängt. Ein Teil dieser Zellen zeigt grünliche körnige Einlagerungen. Während man nun bei einem kleineren Teil dieser gespeicherten Zellen ganz deutlich den Ursprung von Leberzellen nachweisen kann, sind die meisten vom Balken losgelöst, innerhalb der Capillaren gelegen. Sie gleichen ihnen aber auch jetzt noch so oft in bezug auf Größe, Form und Kernfigur, daß man sie als abgestoßene Leberzellen ansehen muß. Andere, namentlich solche, wo ein Kern nicht mehr erkennbar ist, die auch kleiner und runder sind, mögen von anderen Zellen abstammen, ohne daß man aber über deren Herkunft Bestimmtes sagen kann.

Arsenwasserstoffvergiftung.

Bei den ersten fünf Tauben wird das Gas entwickelt durch Aufgießen von roher Salzsäure auf metallisches Zink, dem bestimmte Mengen von 20 proz. Kaliummetarsenitlösung zugesetzt werden. Bei allen weiteren Versuchen wird zur Entwicklung des Gases verdünnte Schwefelsäure benutzt, deren Zufluß durch einen verstellbaren Hahn reguliert wird. Der Arsenwasserstoff wird durch Zusatz von 1 ccm der Arsenlösung entwickelt und dann zunächst durch ein Gefäß mit Wasser geleitet, so daß das gereinigte Gas in den Kasten gelangt. Dieser wird mit einer schweren Glasplatte, die gut abgedichtet wird, bedeckt, so daß man während des Versuchs das Tier beobachten kann. Diese verbesserte Form der Versuchsanordnung verdanke ich meinem Laboratoriumsgehilfen *Otto*.

1. Taube: Wiederholter Zusatz von je 2 ccm Kaliummetarsenit. Der Versuch wird mit Unterbrechungen 1 Stunde lang fortgesetzt.

Histologisch: *Formalinschnitt:* Die Grenzen der Zellen, Zellbalken und der Capillaren sind schwer zu erkennen. Grüne Einschlüsse und grüne Zellen sind nicht zu sehen.

Der mit *Jodalkohol behandelte Formalinschnitt* zeichnet sich durch eine viel deutlichere Struktur von dem einfachen Formalinschnitt aus. Zunächst treten die einzelnen Zellen und ihre Kerne viel deutlicher hervor. Ferner sieht man einen sehr deutlichen Unterschied zwischen den Leberzellen, von denen die einen durch ihre dunklere, rot-violette Färbung, ihre schmalere Form und ihren kleinen Kern sich von den helleren größeren Zellen mit bläschenförmigen Kernen unterscheiden.

Die roten Blutzellen sind sehr gut gefärbt und heben sich vom Leberparenchym viel deutlicher ab als im einfachen Formolpräparat.

Alkoholschnitt: Die Zellbalken zeigen unter anderem Zellen, die kernhaltige Blutkörperchen enthalten. Die Kerne dieser Leberzellen werden durch den fremden Inhalt eingedellt, an anderen Stellen sieht man solche Zellen, die deutlich in das Capillarlumen hineinragen und allseitig vom Blut umspült werden. Die Kerne dieser Zellen zeigen schon durch ihre bizarren Formen, unregelmäßigen vielfachen Einbuchtungen mit starker Aufhellung der Kernmasse und sehr deutlichem Nucleolus die beginnende Degeneration an. Gänzlich intracapillär gelegene Gebilde lassen überhaupt einen eigenen Kern vermissen und enthalten nur zellfremde erythrocytäre Einschlüsse. So verändert diese Zellen gegenüber den normalen Leberzellen sind, so weist doch ihre Herkunft, die Beschaffenheit der Zellkerne, welche Übergänge zu den in den Trabekeln gelegenen Zellen erkennen lassen, auf den Zusammenhang hin. Überdies kennen wir ja in der Leber solche sehr große, stark geblähte Zellformen, die zahlreiche Vakuolen enthalten, die hier mit Erythrocyten und deren Abkömmlingen, sonst aber von Fett oder auch Glykogen ausgefüllt sind. Kurz, alle Bilder, die ich gesehen habe, sprechen viel mehr für eine hepatocelluläre als für eine reticuloendotheliale Genese dieser Einschlußzellen.

Ellermann-Präparat: Starke Hyperämie der großen Gefäße und Capillaren. Um die großen Pfortaderäste herum starke Ansammlung von Leukocyten, die zum großen Teil eosinophil gekörnt sind. Balkenstruktur überall deutlich. Die meisten roten Blutkörperchen haben gut erhaltenen Kern und zeigen im *Ellermann-Präparat* eine ausgezeichnete rote Hämoglobinfärbung. Wenn man mit starken Vergrößerungen untersucht, findet man jedoch von dieser Regel zahlreiche Ausnahmen. Zunächst findet man große hämoglobinhaltige Gebilde, die mehrere Kerne enthalten, die aber alle dem Erythrocytenkern entsprechen. Ich halte sie für Konglomerate von mehreren Blutkörperchen. Irgendein Anhaltspunkt dafür, daß es sich um phagocytierte Elemente innerhalb anderer Zellen handelt, habe ich nicht gefunden. Viele Blutkörperchen haben aber auch ihr Hämoglobin verloren, so daß man den Kern und die Umrisse der Körperchen wohl erkennen kann, aber keinen Zellinhalt. Bei anderen wiederum sieht man nur noch den Kern und keine Zellkonturen mehr. Auch große Hämoglobinkugeln, etwa in der Größe der oben erwähnten Konglomerate, beobachtet man, ohne daß diese aber Kerne aufweisen. Was nun die Färbung dieser teils einzelnen, teils verschmolzenen, teils kernhaltigen, teils kernlosen Körper anlangt, so können wir alle Grade der Färbung unterscheiden von Rot über Gelbgrün bis zu vollkommen farblosen Elementen und solchen, die sich ebenso wie das Protoplasma gefärbt haben. Die gelben Körper sind zum Teil noch kernhaltig, ebenso wie die roten, und stehen diesen offenbar am nächsten, dann sieht man kernlose gelbe, größere Schollen, die aber vielfach auch in kleine Trümmer von der Größe der Pigmentkörnchen zerfallen sind. Alle diese Körper sieht man nun zum überwiegenden Teil in dem Lumen der Capillaren, und es macht durchaus den Eindruck, als ob diese Umbildung sich intravasculär unabhängig von den Gewebszellen abspielt.

Nun kann man aber weiterhin sehen, daß vielfach auch rote Blutkörperchen in die Zellen eindringen und innerhalb derselben zu liegen kommen. Oft liegen sie am Rande des Balkens, aber doch mit ihrem ganzen Zelleib in der Kontinuität der übrigen Leberzellen, so daß sie nicht ins Capillarlumen hineinragen. Ferner sieht man größere Hämoglobinkugeln im Innern der Leberzellbalken, deren Protoplasma vollkommen von ihnen verdrängt wird. Die Kerne dieser Leberzellen fallen durch ihr helleres Aussehen und ihre wie ausgeblasenen Formen auf. Bei näherem Zusehen sieht man auch viel Leberzellen mit solchen degenerierten Kernen, ohne daß sie Erythrocyten oder deren Abkömmlinge enthalten. Die mit Erythrocyten und Pigment vollgestopften Leberzellen sieht man entweder in der Kon-

tinuität des Balkens gelegen oder bereits im Beginn der Ablösung von ihm begriffen. Auch ganze Balkenstücke lösen sich ab. Entweder findet eine Längsspaltung des Balkens statt, oder man beobachtet auch eine Querspaltung und schließlich auch eine Aushöhlung des Balkens, da, wo sich einzelne oder auch mehrere Zellen aus seiner Kontinuität herauslösen. Die Kerne dieser abgestoßenen Zellen sind wegen ihrer starken Abblässung oft nur schwer zu erkennen und z. T. wohl auch gänzlich zugrunde gegangen. Wo man also intravasculäre Gebilde trifft, die ganz von solchen Abbauprodukten der Erythrocyten erfüllt sind, hat man ein Recht, diese von den Leberzellen abzuleiten, während ich für die Ableitung von den *Kupfferschen Sternzellen* keinen Anhaltspunkt gefunden habe.

2. Taube: 10 Minuten lang vergiftet durch einmaligen Zusatz von 2 ccm Kaliummetarsenit. Tot am nächsten Morgen.

Histologisch: Formalinschnitt nach Jodalkoholbehandlung. Außer den normal gefärbten Leberzellen sieht man außerordentlich helle und große Zellformen, die zum Teil ganz innerhalb der Capillaren liegen oder in Hohlräumen, die man nicht sicher mit solchen gleichsetzen kann, oder sie haften mit einer Wand an einem Leberzellbalken, so daß man sie nicht deutlich von diesen differenzieren kann. Sie besitzen entweder einen Kern, der sehr groß, ganz unregelmäßig begrenzt und gleichfalls sehr hell erscheint, mit einem sehr deutlichen Nucleolus, oder es sind mehrere Kerne von roten und weißen Blutkörperchen, zum Teil in Vakuolen gelegen, in ihnen eingeschlossen. Diesen sitzen manchmal deutlich von Endothelien herrührende Zellkerne auf. Solche Bilder sind eigentlich nicht anders zu verstehen, als wenn man annimmt, daß blasig degenerierte Leberzellen in die Capillaren sich vorwölben und den Endothelbelag — oft sind es mehrere solche Endothelien — vor sich hertreiben. Die innerhalb dieser Zellen gelegenen Kerne — die übrigens oft nicht mehr nachweisbar sind — halte ich für degenerierte Leberzellkerne. Wenn auch die Mehrzahl der gut erhaltenen Leberzellkerne sich von diesen deutlich unterscheidet, so sieht man doch in sicheren Leberzellen Degenerationsformen, die denen der blasigen Zellen durchaus ähnlich sind. Mit dem Untergang und der Abstoßung von Leberzellen geht nun der Befund von Kernteilungsfiguren einher. Allerdings decken sich beide Vorgänge nicht der Menge nach. Die Kernteilungen sind viel spärlicher, aber bekanntlich erfolgt der Leberzellersatz auch häufig auf amitotischem Wege.

Ellermann-Präparat: Eindringen von roten kernhaltigen Blutkörperchen in die Zellbalken, auch von protoplasmafreien rechteckigen Kernen. Die Grenzen mancher Leberzellbalken verschwimmen, die Capillarwandungen verschwinden, an Stelle der Capillaren sieht man oft nur eine Aufhellung, keine freien Räume, sondern mit einer staubförmigen Masse aufgefüllte Lücken, deren Inhalt ununterbrochen in die stark gefärbten Leberzellbalken übergeht. In diese eingebettet findet man den Inhalt der Blutgefäße. Selten sieht man noch an ihrem Rande Endothelien. Häufig sind diese hellen Capillarfüllsel in Form von einzelnen Zellen oder Zellbalken abgegrenzt, ohne daß man ihnen aber den morphologischen Wert einer Zelle oder Zellreihe beilegen kann, da sie keine Zellkerne besitzen. Die Kerne, die man häufig sogar in der Mehrzahl in ihnen findet, sind Kerne der Blutzellen, die sich in sie hineingelagert haben. Über die Herkunft dieser kernlosen Schollen glaube ich an anderer Stelle des Präparates Auskunft zu erhalten, wo nämlich in Degeneration befindliche Lebergewebsinseln mitten im intakten Parenchym liegen. Hier sieht man Dissoziation der Zellbalken, die einzelnen Zellen haben entweder noch unverschrte Kerne, oder sie sind pyknotisch, oder sie fehlen gänzlich, und die Zellen selbst sind zu unregelmäßig begrenzten Protoplasmaklumpchen geworden. Auch innerhalb von sonst unveränderten Zellbalken findet man auf kurze Strecken Aufhellung des Protoplasmas, Chromatolyse, Einlagerung fremder Kerne.

Ich muß daher annehmen, daß diese intracapillären Massen teils an Ort und Stelle aus den benachbarten Leberzellbalken durch Degeneration der wandständigen Zellteile entstanden sind, teils mit dem Blutstrom dorthin gelangt sind, wo wir sie antreffen. An einer anderen Stelle kann man direkt diesen Ursprung nachweisen: Eine Leberzelle noch in Verbindung mit dem Balken, aber selbst ohne Kern enthält einen kernhaltigen Erythrocyten. Die Zelle ragt in einen freien Raum hinein, der zum Teil als Capillarlumen anzusprechen ist, zum Teil aber wohl durch beginnende Lösung aus dem Zellverbande zustande kam. Viele Zellen in der Umgebung, die noch im Zellbalken gelegen sind, zeigen keine Kerne mehr, dagegen sieht man nicht weit entfernt davon eine lebhafte Wucherung von Leberzellkernen. Endothelien sieht man öfter den intravasculären Degenerationsformen der Leberzellen aufsitzten. *Die Verkennung dieser Zellformen scheint ihren Grund darin zu haben, daß man die weitgehende Desorganisation des Lebergewebes bei diesen Zuständen übersehen hat.*

An den *Randpartien* eines *Ellermann*-Schnittes habe ich eine deutliche Sonderung der Leberzellen gesehen in dem Sinne, wie ich das auch in Fällen von vermehrter Gallenbildung bei Menschen und anderen Tieren wahrgenommen habe: während die Mehrzahl der Zellen im Balken hellblau tingiert war, waren einzelne oder eine Reihe von mehreren Zellen rotviolett gefärbt. Hier hat offenbar das Differenzierungsmittel (der Alkohol) schwächer eingewirkt und so Unterschiede der Leberzellen hervortreten lassen, die am übrigen Präparat infolge zu starker Einwirkung verloren gegangen sind.

Färbung nach *Lorrain Smith*: Deutlich schwarze Zellen im Leberzellverbande, die sich scharf von den übrigen Zellen des Balkens abheben. Diese teils kubischen, teils langgestreckten, teils drei-, teils vieleckigen Zellen sitzen entweder am Rande des Zellbalkens oder (seltener) in der Mitte. Hin und wieder sieht man sie auch innerhalb der Capillaren. Die früher beschriebenen hellen, meist intravasculär gelegenen Zellen sieht man auch hier deutlich als stark aufgehellte Gebilde, die zahlreiche schwarze Körperchen enthalten, welche nur rote Blutkörperchen sein können, da die Kerne der Zellen durch die Differenzierung unsichtbar geworden sind.

3. und 4. Taube: 5 Minuten lang vergiftet bei einmaligem Zusatz von 1 ccm Kaliummetarsenit. Tot nach ca. 12 Stunden.

Histologisch: Alkoholpräparat. In den Capillaren sieht man zahlreiche abgerundete, meist ovale, wie Riesenzellen aussehende Gebilde, die zahlreiche Erythrocytenkerne enthalten. Manchmal sieht man in ihnen auch einen der Zelle angehörigen Kern, dessen Bau demjenigen einer degenerierten Leberzelle gleicht. Oft ist er allerdings durch fortschreitende Degeneration fast unkenntlich geworden. So sieht man meist keine eigentlichen Zellkerne mehr, sondern nur fremde Kerne in diesen Gebilden. Häufiger sitzt dem Körper eine Endothelzelle auf. Im Innern findet man Hämoglobintrümmer. Die Zellen entsprechen ihrer Form, Größe, ihrer Färbung und ihrem ganzen Aussehen nach durchaus den Leberzellen, während die Endothelzellen sich durchaus den normalen Leberendothelien ähnlich verhalten und sich daher deutlich von diesen Gebilden unterscheiden. Die Leberzellen zeigen im ganzen Zeichen der Degeneration: vakuolisiertes Protoplasma und ausgeblasene Kerne. *Ellermann*-Präparat: An der Mehrzahl der Balken keine scharfe Abgrenzung gegen die Capillaren. Capillarendothelien zum größten Teil geschwunden. Die Capillarlumina sind ausgefüllt von massenhaften Erythrocytenkernen; erhaltene rote Blutkörperchen sind nur spärlich in den Capillaren anzutreffen, nur in den großen Gefäßen sieht man neben hämolytischem Zerfallsmaterial noch größere Mengen wohlerhaltener Erythrocyten. Innerhalb der Capillaren finden sich dagegen fast nur Blutkörperchentrümmer. *Das Gift hat*

offenbar die Blutzellen, die Capillarwände und die angrenzenden Teile der Leberzellbalken in gleicher Weise getroffen und geschädigt. Der Inhalt der Bluträume ist dabei vielfach in die Substanz der Leberzellen übergetreten, und umgekehrt sieht man freie Leberzellkerne in den Capillaren. Den Übertritt der Blutkörperchen in die Leberzellen kann man nicht wie sonst an der Hämoglobinfärbung erkennen, die bei der starken Hämolyse verloren gegangen ist, sondern lediglich, aber vielleicht noch schärfer an dem vielfachen Auftreten der typischen Erythrocytenkerne innerhalb der Leberzellbalken. Außerdem sieht man in den Blutcapillaren große kugelige und zylindrische tiefblau gefärbte Massen, auf deren Natur ich bei der Besprechung der Leber von Taube 11 näher eingehe.

5. Taube: 5 Minuten vergiftet mit 1 ccm Kaliummetarsenitlösung. Tot nach 20 Stunden (Abb. 17).

Histologisch: Formolgefrierschnitte. Deutliche Zeichen des Ikterus im Lebergewebe erkennbar an dem Einschluß von Gallenkörperchen und Gallenkörnchen in den Gallencapillaren. Die bei schwacher Vergrößerung scheinbar scharfe Abgrenzung der Leberzellbalken von dem Inhalt der Blutcapillaren erweist sich bei starker Vergrößerung als trügerisch. Namentlich gegen die Norm stark aufgehellt Zellen des Balkenrandes sind es, die ohne scharfe Grenze ins Capillarlumen hineinragen, und umgekehrt sieht man Kerne und Kernreste der Erythrocyten in den stark aufgelockerten Leberzellen liegen. In den Capillaren liegen vielfach große kugelige oder stabförmige Massen, die sich tiefblau gefärbt haben. Hierüber siehe bei Taube 11.

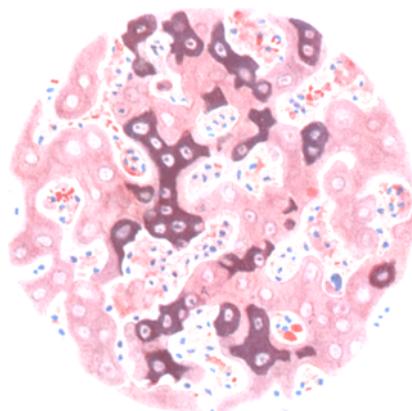


Abb. 17. Taube Nr. 5: Arsenwasserstoffvergiftung. Ellermann-Färbung (Jodbehandlung!). Balkenförmige Verbände von Leberzellen, die durch ihre violette Färbung besonders hervortreten und z. T. Ausläufer aufweisen.

hellen Zellen in Mulden, die von den dunklen Zellen gebildet werden. Viele Kerne, namentlich die der hellen Zellen, sind stark aufgebläht, ganz unregelmäßig geformt und zum Teil zugrunde gegangen. Solche Exemplare liegen entweder mitten im Balken oder am Rande desselben oder auch schon intravasculär und enthalten Erythrocytenkerne. Endothelien sind spärlich vorhanden und unterscheiden sich nicht von den normalen.

Ellermann-Färbung: Die Capillaren stellen nur zum geringsten Teil von unversehrten Wänden umgebene, deutlich gegen die Balken abgegrenzte Hohlräume dar. In ihnen sieht man neben gut erhaltenen Erythrocyten Hämoglobinkugeln ohne Kern oder hämoglobinlose Erythrocyten oder freie Erythrocytenkerne in allen Formen und ausgelagerte Hämoglobintrümmer. Durch Auflösen des Protoplasmas vieler Leberzellen, deren Stadien man an einzelnen Exemplaren verfolgen kann, werden viele noch ziemlich gut erhaltene Leberzellkerne frei und kommen, da eine deutliche Scheidewand meist fehlt, in das Innere der Blutcapillaren zu liegen. Daneben sieht man häufig in der Kontinuität der Leberzellen gelegene große, fast ganz von Blutzellen und deren Abkömmlingen ausgefüllte Zellen,

Formol-Jod-Paraffin-Schnitte. Es heben sich deutlich tiefrote und im ganzen schmälere Balkenteile von hellen Leberzellen ab, die ein lokalkeres, zart-rosa gefärbtes Protoplasma haben. Vielfach liegen die

die teils noch einen stark degenerierten, teils gar keinen Kern mehr enthalten. In den wenigen Fällen, wo diese Infiltration der Zellen noch im Beginn ist, kann man sich von deren Leberzellenatur leicht überzeugen. Die Endothelzellen liegen zwar öfter — was sich aus ihrer wandständigen Lage erklärt — in ihrer Nähe, sind aber meist von ihnen deutlich abzugrenzen. *In einem anderen Ellermannschnitt sieht man aufs schärfste die beiden verschiedenen Arten der Leberzellen, die dunklen und hellen Elemente. In den dunklen findet man eine deutliche Aussparung für den Kern, der darum hier viel schärfer hervortritt als in den hellen Zellen.* Nach Lorrain Smith habe ich diese Zellen nicht darstellen können.

6. *Taube*: 1. *Vergiftung* 1 ccm, 5 Minuten lang. Blutiger Urin, Taube erholt sich, so daß nach 4 Tagen eine 2. *Vergiftung* vorgenommen wird, nur 2 Minuten lang. Wird gut vertragen. Am folgenden Tage 3. *Vergiftung*, wieder 2 Minuten, am nächsten Tage 4. *Vergiftung*, 3 Minuten lang, am folgenden Tage 5. *Vergiftung*, 4 Minuten lang. Tot $3\frac{1}{2}$ Stunden nach der letzten Vergiftung. *Versuchsdauer 8 Tage*.

Histologisch: *Formolgefrierschnitte zeigen*, daß eine geringe Anzahl grün gefärbter, im ganzen vergrößerter Leberzellen vorhanden sind; die Grünfärbung erstreckt sich auch auf den Kern, der dunkler (olivgrün) erscheint als das Protoplasma (grasgrün). Es gibt aber auch grüne Leberzellen, die kleiner und abgeplattet an den Rand des Zellbalkens gedrängt erscheinen, ähnlich den dunklen Zellen. Die Leberzellen sind zum Teil scharf begrenzt und der Capillarinhalt durch einen feinen Spalt von Balkenrande getrennt, zum Teil aber tritt eine so innige Berührung und Verschmelzung von Zellprotoplasma und Blutkörpern ein, daß es unmöglich ist, eine scharfe Grenzlinie zwischen ihnen zu finden.

Formol-Jod-Paraffin-Schnitt. Bei dieser Behandlung sieht man sehr scharfe Kerndifferenzen der Leberzellen. Aus der Mehrzahl der gleichmäßig runden Kerne mit zartem Kerngerüst und zentralem Nucleolus heben sich einzelne Exemplare heraus, die viel heller und größer, zum Teil auch unregelmäßig begrenzt sind. Zellen mit solchen Kernen sieht man nur selten noch innerhalb der Leberzellbalken liegen, meist randständig zum Balken gelagert oder in dem Capillarlumen gelegen. Das Protoplasma dieser Zellen ist auch sehr hell, unscharf begrenzt, so daß es oft nicht klar ist, ob diese Zellen noch dem Zellbalken angehören oder schon innerhalb des Lumens gelegen sind.

Im *Alkoholpräparat* treten die Endothelien an der Wand und im Inneren der Blutcapillaren streckenweise sehr deutlich hervor, während sie in anderen Teilen vollkommen fehlen. Da, wo sie vorhanden sind, sind sie entweder sehr schlank, wie üblich, oder etwas breiter, stets aber länglich geformt und mit einem dunklen Kerne versehen, der einen Nucleolus nicht erkennen läßt. Damit kontrastieren in auffälliger Weise die oben besprochenen hellen und blasigen Kerne. Diese sieht man auch hier in Zellen gelegen, die Blutzellen in sich aufgenommen haben. Sie liegen am Rande der Zellbalken.

Ellermann-Präparat: Innerhalb der Leberzellbalken, den Raum einer Leberzelle einnehmend, sieht man intracellulär gelegene Trümmer desselben Materials, das auch die Blutcapillaren ausfüllt. Letzteres besteht aus Blutkörperchenschatten, Hämoglobinkugeln, zerfallenen Erythrocytenkernen und kleinen grünlichen Kugeln und Körnchen. Diese Massen findet man auch in den oben charakterisierten degenerierten Leberzellen mit dem vergrößerten hellen Kern. Letztere liegen auch frei in den Capillaren. Ein Teil der Leberzellbalken ist scharf abgegrenzt in einem anderen ist eine vollkommene Auflösung der Balkenstruktur erfolgt und die Leberzellreste dicht von Blutzellen und ihren Derivaten durchsetzt.

Im *Lorrain Smith-Präparat* sieht man zahlreiche schwarze Zellen entweder vereinzelt oder gruppenweise angeordnet. Die Zellen stehen zum Teil miteinander

in Verbindung. Sie sind entweder dreieckig oder langgestreckt oder unregelmäßig geformt, zuweilen mit Ausläufern versehen. Manche haben eine runde Aussparung, in der der Kern liegt. Da die Leberzellkerne sich deutlich entfärbt haben, sind die schwarzen Körperchen, die mitten im Balken gelegen sind, als rote Blutkörperchen anzusprechen. Gallenkörperchen kommen nicht in Frage, da diese ja auch im gewöhnlich gefärbten Schnitt sichtbar sein müßten, was nicht der Fall ist. *Es könnte sich aber noch um Übergänge zwischen Blut- und Gallenkörperchen handeln, also Körperchen, die schon ihr Hämoglobin verloren, aber noch nicht in Bilirubin umgewandelt haben, Körper, die bei gewöhnlicher Färbung farblos erscheinen und durch die Lorrain Smithsche Methode nachgewiesen werden können.*

7. Taube: 2 Minuten lang mit 1 ccm vergiftet, stark blutiger Urin, am folgenden Tage grüner Stuhl. Am 3. Tage *2. Vergiftung*, 3 Minuten lang. 3 Tage darauf *3. Vergiftung*, 2 Minuten lang. Am folgenden Tage *4. Vergiftung*, 2 Minuten lang, am nächsten Tage *5. Vergiftung*, 2 Minuten lang, am nächsten Tage *6. Vergiftung*, 3 Minuten lang, am folgenden Tage *7. Vergiftung*, 4 Minuten lang. Exitus in der darauffolgenden Nacht. *Versuchsdauer 12 Tage* (Abb. 18).

Histologisch: *Formalinegfierschnitte mit Hämatoxylin gefärbt.* In dem Gros der Leberzellen fallen 2 besondere Arten auf: 1. Grün gefärbte Zellen, die häufig zu kleinen Gruppen vereinigt sind aber auch vereinzelt auftreten. 2. Viel zahlreicher vorhandene, schmutzig-braun verfärbte Elemente. Bei starker Vergrößerung erscheinen die grünen Zellen größer als die übrigen Leberzellen, die grüne Färbung erstreckt sich auch auf den Kern, die Zellen liegen zum Teil am Rande des Balkens und springen in das Capillarlumen vor, zum Teil liegen sie auch in den Capillaren selbst. Die schmutzig-bräunliche Verfärbung der anderen Zellart röhrt von der massenhaften Einlagerung von Blutkörperchen und deren Trümmern her. Diese Zellen liegen gleichfalls zum Teil in Balken, zum größeren Teil aber haben sie sich von diesen losgelöst und liegen im Gefäßlumen. Die grünliche Verfärbung zeigt sich auch an der Wand größerer Hohlräume, die zum Teil mit grünlichen Schollen ausgefüllt sind. Ein deutliches Wandepithel ist in ihnen nicht nachweisbar. Dennoch halte ich diese für Querschnitte von Gallengängen, die durch die Hypercholie erweitert sind und deren Wandepithel zugrunde gegangen ist. Dies abgestorbene Epithel hat sich mit dem grünen Farbstoff imbibiert, ebenso wie die bindegewebige Umgebung des Gallengangs.

Alkoholschnitt: Bei keiner Taube tritt so deutlich wie hier die Zugehörigkeit der losen Zellen zum Leberzellbalken hervor. Vielfach sieht man die großen wabigen, ganz mit roten Blutkörperchen und ihren Abkömmlingen ausgefüllten Zellen noch im Verbande der Leberzellen. Ein Teil der Einschlüsse hat im Hämatoxylin-Eosin-präparate eine braunrote Färbung. Stellt man an diesen Körpern die Gmelinsche Reaktion an, so fällt sie negativ aus. Dagegen ist die Berlinerblaureaktion positiv. In zahlreichen Elementen sieht man noch einen deutlichen Kern, der sich vom Kern der unveränderten Leberzelle durch seine Größe, seine Aufhellung und die Deutlichkeit seiner Nucleolen unterscheidet. Man sieht alle Stadien der Ablösung vom Balken und der Abstoßung ins Capillarlumen. Auch in letzterem Falle haben noch viele Zellen ihren Kern bewahrt. Dieser aber bietet in anderen Zellen alle Phasen der Auflösung dar und ist oft nicht mehr nachweisbar.

Ellermann-Präparat: Der Capillarinhalt ist hier ausgezeichnet durch die Anwesenheit zahlreicher großer mononukleärer Leukocyten. Sie haben einen großen Kern mit deutlichen Kernkörperchen und kleinen Chromatinkörnchen. Das Aussehen dieser Kerne das Massenverhältnis zwischen diesem und dem Protoplasma läßt sie als Lymphocyten erscheinen. Man sieht daneben auch typische Lymphocyten, andere haben einen voluminösen Protoplasmaleib, so daß der Kern exzentrisch zu liegen kommt und eine Ähnlichkeit mit Plasmazellen erfolgt. Diese Zellen sind offenbar in starker Vermehrung begriffen, wie auch zahlreiche Mitosen

beweisen. Da ich diese Zellen in anderen Fällen nicht gefunden habe, sehe ich sie als Reaktion auf die in diesem Falle sehr lange einwirkende Vergiftung an. Die großen Einschlußzellen sieht man überall in den Gefäßen, meist in naher Beziehung zu den Zellbalken, an die sie sich direkt anlegen und oft die ganze Breite des Gefäßlumens ausfüllen, oder in deren Kontinuität sie gelegen sind. Viele zeigen blasige Kerne. Die Einschlüsse bestehen aus Hämoglobinkugeln, und zwar großen bis winzig kleinen, aus Kernfragmenten und aus homogenen, runden, hyalinen Schollen, die ich für ausgelaugte Hämoglobinkugeln halte.

Nach Mallory's *Säurefuchsin-Anilinblau-Orange-Methode* tingierte Schnitte geben vielleicht den klarsten Einblick in die Zusammengehörigkeit der Leberzellbalken mit den intravasculären Einschlußzellen. Man findet Balken, die fast nur aus Einschlußzellen zusammengestellt sind. Unter diesen Einschlüssen finden sich auch deutlich grüne Körper. Aus der Farbenskala dieser nebeneinander in einer Zelle liegenden Körper ist man wohl berechtigt, die einen von den anderen abzuleiten.

Lorrain Smith-Präparat: Schwarze Zellen vorhanden, aber sehr spärlich, dagegen treten sehr deutlich die intravasculär gelegenen Zellen mit ihren schwarzen (Blutkörperchentrümmer) Einschlüssen hervor. Auch die zum Teil noch intratrabekuläre Lagerung dieser Einschlußzellen ist deutlich erkennbar.

8. Taube: 2 Minuten mit 1 ccm Kaliummetarsenit vergiftet. Am folgenden Tage 2. Vergiftung, ebenfalls 2 Minuten lang. 2 Tage darauf 3. Vergiftung immer mit den gleichen Mengen, 3 Minuten lang. Am folgenden Tage Exitus. Versuchsdauer 5 Tage (Abb. 19, 20 u. 21).

Histologisch: Formolgefrierschnitte. Zahlreiche grüne Zellen, einzeln und gruppenweise innerhalb des Zellverbandes oder aus ihm gelöst, von einem Spaltraum umgeben, am Rande der Capillaren, in diese vorspringend, schließlich frei im Lumen der Gefäße. Bei manchen ist noch eine deutliche Kernzeichnung vorhanden, bei anderen ist der Kern tiefdunkelgrün ohne Zeichnung. Auch doppelkernige Zellen sind grün. Manche Zellen sind im Zerfall begriffen, kernlos. In den Gefäßen finden sich zahlreiche kleine und große Lymphocyten. Manche Leberzellen, mit stark vergrößerten Kernen und sehr deutlichem Kerngerüst und Nucleolus, sind teils im Leberzellbalken, teils am Balkenrande, teils intracapillär gelegen. Auch das Protoplasma dieser Zellen ist meist stärker aufgehellt. Zwischen den meisten Leberzellen,

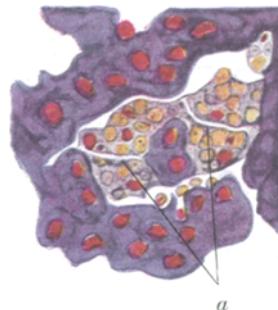


Abb. 18. Taube Nr. 7: Arsenwasserstoffvergiftung. Mallory-Färbung: a = Leberzellbalken, der fast nur aus Erythrophagen besteht.

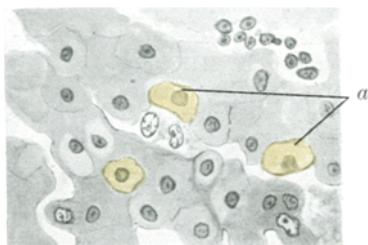


Abb. 19. Taube Nr. 8: Arsenwasserstoffvergiftung. a = grüne Zellen.



Abb. 20. Taube Nr. 8: Arsenwasserstoffvergiftung. a = Leberzellen mit zwei intracellulären Hämoglobinkugeln; b = Abgebläste Hämoglobinkugeln, z. T. in Zellvakuolen gelegen; c = am Balkenrande gelegene, in d. Capillarlumen hineinragende, in Abstoßung begriffene Leberzellen.

sind teils im Leberzellbalken, teils am Balkenrande, teils intracapillär gelegen. Auch das Protoplasma dieser Zellen ist meist stärker aufgehellt. Zwischen den meisten Leberzellen,

leres Protoplasma haben, und diesen offenbar degenerierten Elementen stehen Zellen, die auch hell sind, aber mit noch nicht so stark veränderten Kernen. Diese hellen Zellen liegen in ausgehöhlten Vertiefungen der dunklen Elemente. Die Zellen mit den stark vergrößerten und degenerierten Kernen sind weit ins Innere der Capillaren vorgeschoben und oft mit Blutkörpern beladen, die zum Teil in Hohlräumen liegen und ihren Hämoglobingehalt eingebüßt haben. *Diese Zellen, wie andere, für Reticuloendothelen zu halten, finde ich gar keine Veranlassung, da ein Vergleich mit den Capillarendothelen die vollkommene Unähnlichkeit mit diesen Elementen zeigt, andererseits die Zellform, die intratrabekuläre Lage vieler dieser Zellen, die Übergänge der Kernform und Kernstruktur zu denen zweifeloser Leberzellen, immer wieder auf diese Abstammung hinweist. Die randständige Lagerung und die Abstoßung in das Capillarlumen hat viel Ähnlichkeit mit dem Verhalten der grünen Zellen, deren Zugehörigkeit zu den Leberzellen nicht bestritten wird.*

Die Alkoholfixation zeigt die Kern- und Protoplasmastrukturen in der schärfsten Weise und bestätigt die hepatocelluläre Natur der intravasculären Zellgebilde. Besonders ist die Gram-Weigertsche Färbung geeignet, die besprochenen Verhältnisse klar hervortreten zu lassen.

Ellermann-Präparat: Hierbei treten die Veränderungen des Blutes und der Blutzellen deutlich hervor. Die meisten Blutkörperchen sind kernlos geworden und zu verschieden großen Hämoglobinkörperchen umgewandelt. Diese sind vielfach von großen wabigen hepatocellulären Elementen aufgenommen, in denen man auch gelbliche und farblose, zuweilen auch grünliche Körper und Schollen antrifft. Die weißen Blutkörper sind stark vermehrt, ein großer Teil von ihnen zeigt große mononukleäre Form vom Typus der großen Lymphocyten und Kernteilungsfiguren.

Lorrain Smith-Präparat: Einwandfreie, schwarze Zellen mit polygonaler Form, scharf abgegrenzt von den umgebenden hellen Zellen, oft mehrere miteinander durch Brücken verbunden, so daß diese schwarzen Teile unregelmäßige netzförmige Figuren bilden. Die Zellen liegen oft am Balkenrande und heben sich

deutlich von den intracapillär gelegenen Einschlußzellen ab. Aber auch innerhalb der Gefäße können

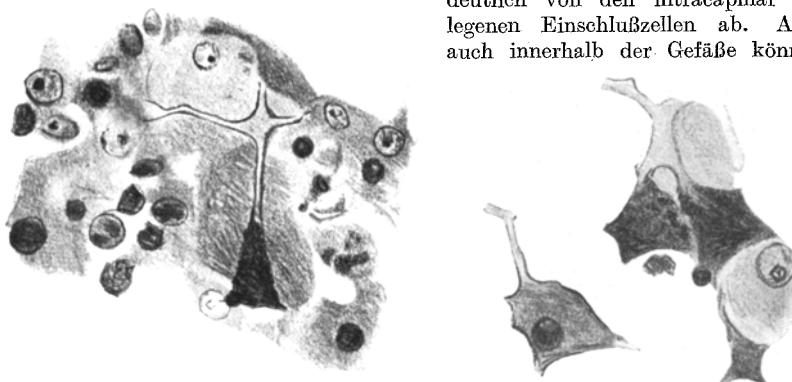


Abb. 21. *Taube Nr. 8: Arsenwasserstoffvergiftung.* Cholopoetische Leberzellen mit zugehörigen Gallencapillaren.

sie liegen. Es ist schwer zu sagen, mit welchen Elementen anders gefärbter Präparate diese Zellen identisch sind. Ihrer Größe und wandständigen Lagerung nach muß man einen Teil von ihnen für identisch mit den grünen Zellen halten. An anderen Stellen wieder haben sie Ähnlichkeit mit der Form der

dunklen Zellen, die durch die hellen eingedrückt werden. Aber die Zahl der dunkleren Zellen erscheint größer als die Zahl der schwarzen Zellen. *Ich glaube daher, daß sie sich weder mit der einen oder anderen Zellkategorie numerisch decken, sondern nur einen diesen Zellen eigentümlichen Zustand scharf zum Ausdruck bringen, nämlich den Gehalt an galligen und gallenfähigen (Hämoglobin) Substanzen.* Bei sehr schwach differenzierten Schnitten sieht man auch deutlich doppelt konturierte Gallencapillaren und kann den Ursprung von solchen aus den schwarzen Zellen nachweisen.

Milz: Ellermann-Schnitt. In den Maschen der Pulpa neben vielen eosinophilen Leukocyten große unregelmäßig begrenzte Zellgebilde, die neben wenig guterhaltenen Erythrocyten rundliche Körper enthalten, die zum Teil rot gefärbt, meist aber ganz abgebläbt sind. Auch Leukocyten mit und ohne eosinophile Granulationen sieht man darin. In den meisten dieser großen kugeligen Gebilde ist ein Kern nicht sichtbar zu machen, da, wo man ihn erkennen kann, ist er sehr hell, rund und enthält ein zartes Kernkörperchen.

9. Taube: 4 mal *Carmininjektion* in die Flügelvenen, darauf Probeexcision aus der Leber. Dann Arsenwasserstoffvergiftung 1 ccm 2 Minuten lang, am folgenden Tage tiefgrüner Stuhl, Exitus 2 Tage nach der Vergiftung infolge Lebernekrose und beginnender Peritonitis.

Histologisch: Sehr deutliche Carminspeicherung in typischen Capillarendothelien. Daneben findet man aber Carmingranula in Zellen, die sich in nichts von Leberzellen unterscheiden, auch in solchen, die mit stark vergrößertem und aufgeheltem Kern im Capillarlumen liegen. Auch frei im Lumen gelegene Carmingranula erkennt man. In manchen dieser Zellen sieht man neben den Carmingranulis auch zertrümmerte rote Blutkörperchen liegen. Ein Schnitt aus der Probeexcision zeigt die Carmingranula teils in den Endothelien, teils in Vakuolen der Leberzellen, teils frei im Capillarlumen. Die im Arsenwasserstoffpräparat intrahepatocellulär aufgefundenen Granula lagen daher entweder primär in den Leberzellen oder sie sind erst sekundär nach der Vergiftung dahin gelangt, zusammen mit den roten Blutkörperchen und ihren Zerfallsprodukten.

Alkoholpräparat: Sehr klares Bild. Carmingranula in Leberzellen im Verbande der Balken liegend, außerdem frei in den Capillaren. Ferner in Zellen, die sich bereits aus dem Leberzellverbande losgelöst haben, aber noch außerhalb des Capillarlumens liegen, schließlich in Zellen, die in den Capillaren selbst gelegen sind. Man könnte über die Natur dieser Zellen im unklaren sein, wenn man nur deren para- und intravasculäre Lage im Auge hat. *Vergleicht man sie aber einerseits mit den uns Zweifelhaften Endothelien, die Carmin gespeichert haben, insbesondere deren Form- und Kernstruktur (schlanke Form und dichtes Chromatinnetz), andererseits mit den Leberepithelien und deren Kernen (plumpe, polymorphe und breite Form, blasige Kerne mit 1 oder 2 Kernkörperchen), und sieht man die Übergänge dieser Elemente zu trabekulär gelegenen Leberzellen, während Übergänge zu den Endothelien durchaus fehlen, so wird man diese Zellen eher von den Leberepithelien ableiten als von den Endothelien.* Auch die stark angeschwollenen kernfreien Gebilde entsprechen den vielfach sichtbaren, in Degeneration befindlichen Leberzellen.

Ellermann-Präparat (Carminspeicherung ist hier nicht deutlich zu erkennen): Es zeigt sich eine sehr deutliche Differenz dunkler, kleiner, rotviolett gefärbter Zellen, die auch zu balkenförmigen Verbänden vereinigt sind, und heller großer, bläulich tingierter Elemente, die zum Teil im selben Balken liegen oder in Balken, die nur aus ihnen gebildet sind. Die Kerne dieser letzteren Zellen nehmen häufig einen blasigen Charakter an, haben ein großes Kernkörperchen mit sehr deutlicher Membran und ein sehr helles Kerninnere. Diese Zellen, die von sehr lockerem Gefüge und unscharf begrenzt sind, gehen vielfach in das Capillarlumen über und

kommen auch in das Innere des Lumens zu liegen. Sie lassen vielfach Einschlüsse von roten Blutkörperchen, Hämoglobinkugeln und blassen und grünen, teils runden, teils vielgestalteten Körperchen erkennen. Manchmal sind die Zellkerne in diesen Gebilden nicht mehr zu sehen.

Lorrain Smith Präparat zeigt deutlicher als alle anderen Färbemethoden das Eindringen von Erythrocyten und deren Derivaten in die Leberzellbalken. Während die Blutcapillaren strotzend mit ihnen gefüllt sind, finden sich in den Leberzellen häufig isolierte, schwarze Kugeln, die entweder der Größe eines Blutkörperchens entsprechen oder ein größeres oder kleineres Format haben. Gerade die verschiedenen Größen, die man ebensogut in den Capillaren antrifft und mittels der *Ellermann*schen Färbung als Hämoglobinkugeln identifizieren kann, schützt vor Verwechslung dieser Körper mit etwa gefärbt gebliebenen Leberzellkernen. Diese sind fast alle durch die Differenzierung entfärbt worden. Da ich in so starkem Maße ein Eindringen von roten Blutkörperchen in die Leberzellbalken am *Ellermann*-Präparat nicht nachweisen konnte, nehme ich an, daß farblose rote Blutkörperchen und deren Derivate die Grundlage für die schwarz gefärbten Körper abgegeben haben. An vielen Stellen sieht man auch perl schnurartig aneinander gereihte Körperchen und kann direkt den Zusammenhang dieser intratrabekulär gelegenen mit intravasculären Gebilden beobachten. Hierdurch werden gallen-thrombenartige Bilder hervorgerufen, die aber, wie anders gefärbte Präparate zeigen, keinen Farbstoff enthalten. Auch schwarze Zellen sind zweifellos vorhanden, aber nicht in der Ausdehnung, wie man die dunklen Zellen im *Ellermann*-Präparat sieht. Die große Masse der dunklen Zellen ist hier im *Lorrain Smith* lediglich braun gefärbt, während die übrigen Zellen gelb erscheinen. *Milz*: Sehr starke Wucherung großer heller Zellen, die sich in Form von Strängen überall in die Pulpa einschieben. Der Endothelcharakter der Zellen ist daran ersichtlich, daß diese Zellart auch die Innenfläche der Blutgefäße auskleiden. Sonst findet sich starker Zerfall der Blutkörperchen, aber nur sehr spärliche Erythrophagen.

10. Taube: 5 *Carmininjektionen* intraperitoneal, darauf 1 ccm Kaliummetarsenit, 3 Minuten lang, am nächsten Morgen tot.

Histologisch: Deutliche Carminspeicherung in Capillarendothelien und in intravasculären Zellen und Zellkomplexen. Diese enthalten in der Hauptsache rote Blutkörperchen, Hämoglobin und Erythrocytenkerne, daneben vereinzelte Carmingranula. Die zellige Natur dieser Gebilde, deren Größe zwischen der einer kleinen Leberzelle und einem Balkentorso schwankt, ist oft nicht klar, da man keine Kerne in diesen Zellen sieht. In anderen sieht man aber welche, und zwar sind es blasige Kerne mit zartem Kerngerüst und 1 oder 2 Nucleolen, Bilder, die wir auch an degenerierten Leberzellen zu sehen bekommen. Ich habe auch 2 solcher Kerne nebeneinander in einer Zelle gesehen, und häufig sind sie durch den fremden Inhalt verunstaltet, so daß sie in extremen Graden halbmondförmig dem Kontur der Zelle aufsitzen, so daß es unmöglich ist, zu sagen, ob es sich um eine Leber- oder eine Endothelzelle handelt. Das lehrt eben nur die Beobachtung der Zwischenstufen. Solche vermag ich aber nur zwischen den Leberzellen und diesen intravasculären Zellgebilden, nicht aber zwischen *Kupfferschen Sternzellen* und den letzteren festzustellen. Ich will keineswegs in Abrede stellen, daß auch *Kupffersche Sternzellen* unter ihnen sind und solche, die in bezug auf ihre Kernstruktur mit ihnen übereinstimmen, bin ich selbst geneigt, dafür zu halten. Abgesehen aber davon, daß diese Gebilde sich durchaus in der Minderzahl befinden, ist ihr Auftreten auch noch auf eine andere Weise zu erklären als durch primäre Phagocytose der Blutabbauprodukte. Man kann an einzelnen Exemplaren intravasculärer Leberzellen eine deutliche Chromatolyse sehen, in anderen zahlreichen Elementen auch ein gänzliches Fehlen des Kerns, und so kann nach dem Zerfall dieser

Zellen eine sekundäre Aufnahme der freigewordenen Zelleinschlüsse in *Kupffer*-sche Sternzellen erfolgen.

11. *Taube*: Mit 1 ccm Kaliummetarsenit 3 Minuten vergiftet, tot am nächsten Morgen.

Leber zeigt in den Capillaren und größeren Blutgefäßen kugelige und wurstförmige homogene, mit Hämatoxylin tiefblau gefärbte Körper. Im *ungefärbten Präparat* stellen sie sich als stark lichtbrechende, fettartig glänzende Gebilde dar. Im *Sudanpräparat* färben sie sich nicht. Im *Nilblausulfatpräparat* erscheinen sie blauviolett.

Ich halte die Ansicht Lepehnes, daß es sich hier um zusammengeballte Kernmassen zerfallener Erythrocyten handelt, für irrtümlich, ebenso wie seine Annahme, daß dieser Befund so zu erklären sei, daß die Speicherung der Kupfferschen Zellen daran schuld wäre, daß diese Kerne nicht in die letzteren aufgenommen würden, so in der Blutbahn bleiben und zur Verstopfung der Capillaren Veranlassung geben. Ich habe sie mehrfach beobachtet, so bei Taube 3, 4, 5, ohne daß eine Speicherung voraufgegangen wäre, sie dagegen bei gespeicherten Fällen vermißt. Meines Erachtens handelt es sich auch gar nicht um Kernderivate, sondern um Lipoide. Dafür spricht 1. der Fettglanz, 2. die positive Nilblausulfatfärbung, 3. die positive Lorrain-Smithfärbung. Lipoide werden nach meinen Erfahrungen auch oft durch einfache Hämatoxylinfärbungen tiefblau gefärbt.

Milz: Geringe Zahl von Erythrophagen, kein Gallenpigment, Gmelin an den Erythrophagen negativ.

12. *Taube*: Vergiftung mit 1 ccm, 2 Minuten lang, am folgenden Tage wieder 1 ccm 2 Minuten lang, am folgenden 3. *Vergiftung*, 1 ccm 3 Minuten lang. *Tot am 4. Tage des Versuchs*.

Leber: Spärlich grüne Zellen mit Kern oder bereits kernlos, die sich vom Leberzellbalken abgestoßen haben. Zahlreiche Erythrophagen, die aber kein grünes Pigment enthalten. Gmelin negativ. In der Milz besteht eine starke Wucherung der endothelialen Elemente.

13. *Taube*: 1 ccm, 2 Minuten lang, am folgenden Tage 1 ccm, 3 Minuten lang, am folgenden 3. *Vergiftung*, 1 ccm 4 Minuten lang. *Tot am 4. Tage des Versuchs*.

Leber: Reichlich grüne Zellen, zahllose Erythrophagen. Die Hämoglobintrümmer zeigen keine Grünfärbung, Gmelin an den grünen Zellen positiv, an den Erythrophagen negativ.

Milz: Zahlreiche Zellen, die Derivate der roten Blutkörperchen, aber keine grün pigmentierten Körperchen einschließen. Gmelin negativ.

Literaturverzeichnis.

- Adler, Über helle Zellen in der Leber. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.
 35. — Beitzke, Die Weilsche Krankheit. In Schjerning, Ärztliche Erfahrungen im Weltkriege. Pathologische Anatomie, hrsgb. v. Aschoff. — Browicz, 1. Bau der Leberzelle. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**; 2. Berichte der Akad. der Wissensch. zu Krakau. Zentralbl. f. Pathol. **9**; 3. Pathogenese des Ikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1900. — Dietrich, Zur Differentialdiagnose der Fettsubstanzen. Verhandl. d. pathol. Ges. 1910. — Eppinger, Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Im Handbuch von Kraus und Brugsch, Wien 1920. — Heinrichsdorff, 1. Zur Histologie der ac. g. Leberatrophie. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 51; 2. Über die Zusammensetzung der sog. Gallenthromben. Zentralbl. f. Pathol. 1922, Nr. 12; 3. Über die Natur der Gallenkörperchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 1922; 4. Über cardiopathische Hepatitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 8.; 5. Sopor und Eklampsie. Arch.

f. Gynäkol. **113**. 1920. — *Hijmans van den Bergh*, Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig 1918. — *Kiyono*, Die vitale Karminspeicherung. Jena 1914. — *Lepehne*, 1. Milz und Leber. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**; 2. Zerfall der roten Blutkörperchen beim Icterus infectiosus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. — *Löwit*, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **4**. — *Minkowski*, Störungen der Leberfunktionen. Lubarsch u. Ostertag. Ergebni. II. — *Naunyn* und *Minkowski*, Über den Ikterus durch Polycholie. Arch. f. exp. Pathol. **21**. — *Nauweck*, Leberzellen und Gelbsucht. Münch. med. Wochenschr. 1897. — *Pflüger*, Über die Abhängigkeit der Leber vom Nervensystem. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **2**. — *Roessle*, Über Phagocytose von Blutkörperchen durch Parenchymzellen usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. — *Wegelin*, Über hyalin-tropfige Degeneration der Leberzellen. Deutsch. pathol. Gesellsch. Jena 1921.
