

(Aus dem Pathologischen Institut der Deutschen Universität in Prag. —
Vorstand: Prof. A. Ghon.)

Beiträge zu den Leberveränderungen im Kindesalter.

Von

Nikolaus Sysak.

(Eingegangen am 31. März 1924.)

Die Leberveränderungen bei verschiedenen Krankheitsprozessen wurden seit langem von namhaften Forschern studiert und bearbeitet. Aber der komplizierte Bau und die mannigfaltigen noch nicht vollständig geklärten Funktionen der Leber machen es notwendig, sich immer wieder mit diesem Organ zu beschäftigen. Wie die deutsche pathologische Tagung in Jena im Jahre 1921 gezeigt hat, harren noch viele Fragen ihrer Lösung.

Um einen Beitrag zur Klärung oder Festigung mancher Fragen, insbesondere der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber unter dem Einflusse von Darm- und Infektionskrankheiten, die in letzter Zeit von *Lubarsch* und *Huebschmann* inauguriert wurden, zu liefern, habe ich mir zur Aufgabe gemacht, die morphologischen Bilder, insbesondere was Fett, Eisen und Glykogen anbelangt, zu studieren und sie bei einzelnen Krankheiten zu verfolgen. Verwendet wurde ausschließlich Kindermaterial des deutschen pathologischen Institutes in Prag.

Nach Bestimmung des Maßes und Gewichtes der Leber wurde je ein Stück aus dem linken, mittleren und rechten Abschnitte der Leber herausgeschnitten und in Formalin, Alkohol und Dextrose-Formalin nach *Neukirch* fixiert. Die fixierten Stücke wurden verarbeitet, und zwar wurde zum Fettnachweis Sudan III verwendet, zum Eisennachweis *Turnbulls* Blaureaktion, modifiziert nach *Hueck*, zum Glykogennachweis die kombinierte Einbettungsmethode nach *Lubarsch-Klestadt* und die Gefriermethode nach *Neukirch* sowie die Färbung nach *Best*. Für besondere Zellstudien wurde Oxydasereaktion nach *Winkler-Schultze* und die Färbung nach *Unna-Pappenheim* ausgeführt. Außerdem wurde bei allen Fällen die gewöhnliche Hämatoxylin-Eosinfärbung gemacht.

Die Untersuchung wurde an 85 Fällen im Alter von 1–15 Jahren ausgeführt. Das Ergebnis der Untersuchung habe ich in den folgenden Ausführungen zusammenfassend besprochen. Die klinischen Daten, Auszüge aus den Sektionsprotokollen sowie die makroskopischen und mikroskopischen Befunde der Leber in den einzelnen Fällen habe ich

der Arbeit nicht beigegeben, um sie nicht zu umfangreich zu gestalten. Meine Ausführungen behandeln der Reihe nach: 1. die Verfettung, 2. das Eisenpigment, 3. das Glykogen, 4. die Veränderungen im portobiliären Bindegewebe.

I. Verfettung.

Verfettung der Leberzellen.

Physiologisch können wir die Leber als ein Fettspeicherorgan bezeichnen, das sich an jeder Fettwanderung und Fettumsetzung beteiligt, sowohl bei der Verdauung des von außen eingeführten als auch bei der Umlagerung körpereigenen Fettes. Daß sie auch unter pathologischen Verhältnissen für den Fettstoffwechsel eine große Bedeutung hat, braucht eigentlich nicht hervorgehoben zu werden. Darum war die Frage des Fettgehaltes der Leber immer von besonderem Interesse, die auch unsere Anschauungen über die Lehre von den Zellverfettungen im geschichtlichen Entwicklungsprozeß stark beeinflußt hat. Unsere Anschauungen in dieser Frage haben in den letzten Jahrzehnten sehr starke Umwälzungen erfahren. Die alte Lehre *Virchows* von der Fettdegeneration und Fettinfiltration hat sich nicht mehr aufrechterhalten lassen, sondern einer anderen Platz gemacht. Bei den krankhaften Verfettungen fragen wir jetzt nicht so sehr, ob eine fettige Degeneration oder fettige Infiltration vorliegt, als vielmehr, welche Arten der fettigen Stoffe wir vor uns haben, auf welche Art und Weise die Verfettung zustande gekommen ist, und weiters, welche biologische Bedeutung die verschiedenen Arten von Verfettung besitzen. Daß die Morphologie bei der Forschung in vollem Umfange berücksichtigt werden muß, geht schon daraus hervor, daß manche Forscher, wie z. B. *Dietrich*, sagen, daß der Begriff der pathologischen Verfettung ein morphologischer ist und bleiben muß. Leider sind unsere Kenntnisse über morphologische Bilder der Leberverfettung noch mangelhaft. In letzter Zeit haben sich *Walter Fischer* und *Helly* bemüht, verschiedene Typen der histologischen Fettverteilung in der Leber aufzustellen und sie im Zusammenhang mit verschiedenen Faktoren zu erforschen. *Fischer* hat dabei bemerkt, daß die Verhältnisse äußerst verwickelt sind und noch systematische Untersuchungen erfordern, um zu einem klaren Bilde zu kommen. In allerletzter Zeit hat man wiederum die Frage des Fettgehaltes bei Säuglingskrankheiten, und zwar bei Magen-Darmerkrankungen zu studieren begonnen (*Lubarsch, Huebschmann, Stephani*), und die Frage der Leberverfettung neuerdings auf die Tagesordnung der pathologischen Verhandlungen gebracht.

Um morphologische Verschiedenheiten im Fettstoffwechsel auszudrücken, habe ich verschiedene Typen der Verfettung in bezug auf die Größe der Tropfen, ihre Lagerung in der Zelle und ihre Verteilung im Acinus aufstellen müssen, die meinen Befunden entsprechen. Manche

von diesen decken sich mit den alten, insbesondere von *Helly* aufgestellten Typen, manche nicht. Was zuerst die *Größe* der Tropfen anbelangt, so wurde bis jetzt klein- und großtropfige Verfettung unterschieden, welche Unterscheidung aber nicht alle Möglichkeiten der beobachteten Fälle erschöpft. Denn man sieht unter Umständen kleinste Tropfen, die wie Staub aussehen und entweder in dieser Form vorkommen können, wie ich es bei Fällen von Sepsis ex osteomyelitis, myeloischer Leukämie und Lues congenita sah, oder gemischt mit den anderen Formen, was das häufigste ist. In gemischten Typen sieht man außer den staubartigen Formen, die ich weiterhin als *kleinste* Tropfen bezeichnen werde, noch andere Formen, die ich nach ihrer Größe unterscheiden möchte: in *kleine* Tropfen, *mittelgroße* Tropfen und in *große* Tropfen. Während die großen Tropfen vielfach einen reinen Typus darstellen, insofern nur solche und keine anderen daneben nachweisbar sind, finden sich die mittelgroßen Tropfen meistens vermengt mit kleinen und kleinsten und dann meistens gleichmäßig in allen Abschnitten des Acinus. Es gibt jedoch vereinzelte Fälle, wo das Mischverhältnis ein anderes ist. So findet man z. B. im ganzen Acinus kleinstropfige Verfettung und nur im Zentrum oder in der Peripherie größere Tropfen.

Was die *Lokalisation* der Fetttropfen in der Zelle anbelangt, so hat *Helly* hier 4 Formen unterschieden, und zwar: die *peribiliäre* Form, wo die Fetttropfen „dicht um die Gallencapillaren angeordnet sind“, die *zentrocelluläre* Form, wo „die Fetttropfen im Protoplasma jeder Zelle ziemlich zentral eingelagert“ sind, die *perivasculäre* Form, wo die Fetttropfen „entlang der den Blutcapillaren zugewendeten Zelloberflächen“ zu liegen kommen und die *diffusocelluläre* Form, wo die Fetttropfen „über das ganze Zellprotoplasma gleichmäßig“ ausgebreitet sind. Aber schon *W. Fischer* hat auf die großen Schwierigkeiten aufmerksam gemacht, die bei der Aufstellung dieser Typen entstehen und hat dabei Zweifel ausgesprochen, ob sich diese Unterscheidung durchführen läßt.

Ich kann mich dieser Anschauung *Fischers* vollkommen anschließen, da sich bei meinen Fällen die Fetttropfen meistens in verschiedenen Abschnitten der Zelle befanden, und zwar ohne ausgesprochen bestimmte Anordnung, so daß man daraus keine besonderen Typen bilden konnte mit Ausnahme der Form, wo die Fetttropfen im Rande der Zellbalken lokalisiert sind, eine Form, die ich als *marginale* der sonst vorkommenden *diffusocellulären* gegenüberstellen möchte. Sie entspricht der von *Helly* als perivasculär bezeichneten Form. Ich fand den marginalen Typus der Zellverfettung in vollkommen reiner Form in einigen Fällen von Enterocolitis acuta ohne Atrophie, gemischt mit diffusocellulärem in einigen Fällen von Enterokolitis mit Bronchopneumonie, Meningitis suppurativa, Meningitis tuberculosa, Lues.

Was die Fettablagerung in bezug auf die *Lage im Läppchen* anbelangt, fand ich folgende Formen: 1. die *zentrale Verfettung*. Ich sah sie in manchen Fällen von Enterocolitis acuta, Masern-Pneumonie,

Meningitis purulenta ex pneumonia, Pyaemia, Peritonitis diffusa purulenta, Scarlatina, Leucaemia und Vitium cordis. Es sind also akute Enterokolitiden, Infektionskrankheiten, Krankheiten des Blutes und des Herzens, die diese Art der Verfettung bevorzugt. Auch *Fischer* gesteht einen gewissen Zusammenhang dieser Lokalisation des Fettes mit Infektionskrankheiten zu, insoferne als er bei allen Kindern mit zentraler Leberverfettung eine Infektionskrankheit (Diphtherie, Pneumonie) als Todesursache gefunden hat. Doch tut er dies mit großer Zurückhaltung, da er in vielen Fällen auch periphere Verfettung gefunden hat. Der zentrale Typus zeigt meistens nur kleinste und kleine Tropfen im Gegensatz zu den peripheren und kann in Zusammenhang mit der Blutversorgung gebracht werden, wie es *Rössle* hervorhebt. Er faßt die zentrale Verfettung als eine durch Anämie bedingte fettige Entartung auf, die er bei perniziöser Anämie, sekundärer Anämie mit Stauung, die zur Herabsetzung der Oxydation im Zentrum der Läppchen führen, gefunden hat. Diese Anschauung wird experimentell gestützt durch die Befunde von *R. Kraus* und *C. Sternberg*, die nach Infektion von Immuno-hämolytischen zentrale Verfettung gesehen und sie als Folge der Anämie aufgefaßt haben.

Eine zweite Form der acinären Verfettung ist die *intermediäre*, die ich nur in einem Falle von Pneumonia lobularis mit Hautabscessen und Perikarditis gefunden habe. Dieser Typus kommt augenscheinlich sehr selten vor, was daraus hervorgeht, daß manche Autoren seiner wohl im Zusammenhange mit peripherer oder zentraler Verfettung Erwähnung tun, aber nicht in reiner Form.

Als dritte Form der acinären Verfettung gilt die *periphere*, die ich in reiner Form nur in 3 Fällen, und zwar in je einem Fall von Bronchopneumonie mit Colitis acuta, Tuberculosis miliaris und Meningitis tuberculosa gefunden habe. Diese Art der Verfettung war nicht scharf gegen die fettfreien Zellen abgegrenzt, sondern es war immer ein allmählicher Übergang der verfetteten Zone in die fettfreie mit vereinzelt fetthaltigen Zellen im fettfreien Gebiete zu konstatieren. Den sogenannten „periarteriellen“ scharf abgegrenzten Typus, der nach *Helly* bei Tuberkulose vorkommen soll, konnte ich in meinem Kindermaterial nicht beobachten.

Jede dieser Formen kann mit einer anderen vergesellschaftet sein, wodurch *gemischte* Formen entstehen, bei denen gewöhnlich eine der genannten Formen über die andere überwiegt. Solche gemischte Formen fand ich bei Fällen von Pneumonia lobularis post morbillos, Enterokolitis mit Bronchopneumonia, Vitium cordis und Meningitis tuberculosa, wobei die zentrale Verfettung stärker ausgesprochen war wie die periphere, während in einem Falle von Bronchopneumonia mit Rachitis die periphere stärker und kleintropfig war, die zentrale hingegen schwächer und kleinsttropfig.

Der gemischte Typus führt zur sogenannten *diffusen* Verfettung über, wobei alle Abschnitte des Acinus mehr oder weniger befallen sind. Er kommt am häufigsten vor und zwingt durch seine mannigfaltigen Bilder zur Aufstellung mancher Unterformen. Der häufigste Typus ist die gleichmäßige diffuse Verfettung, wobei alle Abschnitte des Acinus gleichmäßig von wenigen oder dichten kleinen oder großen Fetttropfen befallen sind. Ein Drittel von den untersuchten Fällen zeigte diesen Typus, wobei auch alle die Fälle hierher gehören, die noch keine Krankheit überstanden haben, z. B. Neugeborene mit intrauteriner Asphyxie oder Decapitation.

Von dieser Unterform mit diffuser Verteilung des Fettes trennen wir jene, wo zwar auch der ganze Acinus verfettet erscheint, aber die Peripherie oder das Zentrum stärker betroffen ist als die anderen Abschnitte. Manche Fälle von Enterocolitis acuta, Lobulärpneumonie, Dysenteria acuta, Meningitis tuberculosa und Tuberculosis chronica, sowie Vitium cordis zeigten im Zentrum mehr Verfettung wie in der Peripherie. Es sind die gleichen Krankheiten, die, wie wir gesehen haben, eine zentrale Verfettung zeigten oder eine zentrale gemischt mit peripherer, wobei jedoch die zentrale stärker war. Deshalb können wir diesen Typus als sekundären auffassen, der von der zentralen Verfettung abgeleitet werden könnte. Ein ähnlicher diffuser sekundärer Typus ist derjenige, wo die Peripherie stärker verfettet ist als das Zentrum, wie ihn Fälle von hämorrhagischer Rhinitis und Bronchopneumonie, Meningitis ex bronchopneumonia und chronischer Colitis zeigten.

Wieder eine andere Gruppe der diffusen Verfettung stellen diejenigen Fälle dar, wo die Verfettung in fast allen Acinusabschnitten nachweisbar ist, aber unregelmäßig. Diese Art der Verfettung kann sowohl groß- als auch kleintropfig sein. Ich sah sie gewöhnlich bei lobulärer Pneumonie, die mit älterer Colitis vergesellschaftet war, sowie bei eitriger und tuberkulöser Meningitis.

Eine andere eigentümliche Lokalisation der Fetttropfen boten manche Fälle von Enterocolitis sowie Pneumonie, die mit Meningitis suppurativa vergesellschaftet waren, bei denen in verschiedenen Abschnitten des Acinus ungleichmäßig vereinzelte kleine Fetttropfen zu finden waren und die einen Übergang zum letzten Typus der Verfettung darstellen, den ich als *inselförmigen Typus* bezeichnen möchte. Er ist dadurch ausgezeichnet, daß die Fetttropfen zu Gruppen vereinigt, also inselförmig in verschiedenen Abschnitten der Läppchen liegen. In meinem Material fand ich ihn bei septischen Prozessen und bei Pneumonie.

Was die Verteilung der verschiedenen Formen der Verfettung auf die ganze Leber betrifft, so war bei meinem Material die Leber meistens in gleichmäßiger Stärke verfettet. Eine Ausnahme bilden nur einige Fälle

von Darmerkrankungen, wo sich einige Leberabschnitte im Vergleich mit anderen als weniger stark verfettet erwiesen haben. So war in 2 Fällen der linke Abschnitt stärker, in 3 Fällen dagegen schwächer befallen als die anderen, während in einem Falle wiederum der rechte Abschnitt stärker befallen war als die anderen. Vielleicht hängt dieses Verhalten zusammen mit der großen Labilität des Fettes, die so charakteristisch für Darmerkrankungen erscheint und einen beginnenden rapiden Schwund des Fettes bedeutet.

Daß die Leber auch ganz fettfrei sein kann, diese Tatsache wurde in den letzten Jahren durch die Arbeiten von *Lubarsch*, *Huebschmann*, festgestellt. Wenn viele Untersucher solche Fälle vermißt haben, dürfte die Erklärung dafür in der kleinen Zahl von untersuchten Fällen bei Kindern zu suchen sein. Die fettfreie Leber fand ich bei akuten oder chronischen Enterocolitiden, die mit Atrophie einhergingen und in den Sommer- bzw. Herbstmonaten zur Sektion kamen.

Was die *Menge* des Fettes betrifft, so fand ich kleine Mengen in Fällen von chronischer Enterocolitis, bei septischen Prozessen, bei Lues sowie bei früh- bzw. neugeborenen Kindern. Reichliche großtrophige Verfettung wurde von mir bei akuten Enterocolitiden in den ersten Tagen der Erkrankung, bei Erkrankung des Respirationstraktes, besonders bei Pneumonie sowie bei Meningitis purulenta ex pneumonia, Furunkulose und tuberkulösen Prozessen gefunden.

Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Die Kupfferschen Sternzellen werden heute allgemein den Endothelien der Pfortadercapillaren zugerechnet. Sie bilden mit Stützzellen und Gefäßendothelien anderer Organe das retikulo-endotheliale System, das in der Pathologie eine große Rolle spielt und durch die Fähigkeit, Fette, endogene Pigmente, Farbstoffe aufzunehmen oder zu bilden, gekennzeichnet ist. *Schilling* bezeichnet die Kupfferschen Sternzellen als einen bestimmten Funktionszustand (Fremdkörperaufnahme) des Capillarendothels der Leber, aus dem sie durch Quellung, Kernaufhellung hervorgehen. Über ihre Beteiligung bei der Leberverfettung hat sich *Platen* schon im Jahre 1878 in einem Aufsatz über fettige Degeneration der Leber positiv ausgesprochen. Er fand sie mit Fett erfüllt bei den mit Jodoform vergifteten Tieren, wobei die Leberzellen ganz frei von Fett waren. Er erwähnt, daß beim Menschen die Sternzellen allein oder wesentlich bei akuten fieberhaften Krankheiten, wie Pneumonie, Verblutung, mit Fett erfüllt sind. Auch bei totgeborenen Kindern, die post partum keine Nahrung aufgenommen hatten, fand er die Sternzellen von Fettkörnchen durchsetzt. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch *Popoff* und *Elbe* gekommen. *Popoff* behauptete auch, daß die Sternzellen allein normalerweise häufig Fett enthalten. *G. Koch* beschäftigte

sich mit den Veränderungen der Sternzellen bei Sepsis, Pneumonie, Nierenkrankheiten und fand bei septischen Prozessen Fetttröpfchen ausschließlich in Sternzellen. Die Leberzellen waren frei. Bei Pneumonie enthielten die Sternzellen vorwiegend in den zentralen Partien der Leberläppchen Fett, hier war auch die Fettinfiltration der Leberzellen am stärksten. Bei Meningitis, Diphtherie fand sich eine diffuse Infiltration von Fett in der Leber ohne bestimmte Verteilung auf Sternzellen oder Leberzellen. *Schilling* sagt in seiner grundlegenden Arbeit über Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen Sternzellen, daß ein geringer, vielleicht zur Zeit der Verdauung auch größerer Fettgehalt für die Sternzellen physiologisch ist. Der Fettgehalt der Sternzellen ist nach *Schilling* ein gutes Spiegelbild des sich gerade im Körper abspielenden Fettumsatzprozesses. Er tritt der Ansicht entgegen, als hätten die Sternzellen die Funktion des Fetttransportes an die Leberzellen, und betont, daß der Fettgehalt der Sternzellen eine die Zellen als solche angehende Veränderung ist. Er fand das Fett in Kupfferschen Sternzellen bei sämtlichen Fällen (30 Fälle, darunter 4 Kinder mit Enteritis und Lues congenita).

Helly sah in 40% aller beobachteten Fälle in wechselnder Stärke Verfettung der Sternzellen. Er hat auch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Sternzellenverfettung und dem jeweilig vorhandenen Verfettungstypus gesehen. *Fischer* ist in seinen Befunden zu den gleichen Ergebnissen gekommen.

Bei Durchmusterung der Befunde meiner Fälle fand sich Verfettung der Sternzellen in 46 Fällen, also etwas mehr als in der Hälfte. Doch stand sie in keinem Zusammenhange mit einem bestimmten Typus der Verfettung, auch nicht mit marginaler, wie es *Helly* bei seinen Befunden aufgefallen ist. Auch geht die Verfettung der Kupfferschen Sternzellen der Verfettung der Leberzellen nicht voran, wie es manche Autoren behauptet haben. Ich habe bei meinen Fällen nirgends Verfettung der Sternzellen allein gesehen, auch nicht in diesem Verhältnisse, daß in einem Abschnitte die Sternzellen und die Leberzellen verfettet, in dem anderen wiederum nur die Sternzellen, dagegen die Leberzellen fettfrei sind. Es geht also die Verfettung der Sternzellen parallel der Verfettung der Leberzellen, freilich nicht in dem Sinne, daß sich dort, wo Leberzellenverfettung besteht, auch Verfettung der Kupfferschen Sternzellen findet. Welche Faktoren das Auftreten von Fett in Kupfferschen Sternzellen bestimmen, ist schwer zu sagen.

Was die *Häufigkeit der Verfettung der Sternzellen bei verschiedenen Erkrankungen* anbelangt, so fand ich sie 4 mal bei Enterocolitis, 9 mal bei Bronchopneumonie, 9 mal bei Tuberkulose, 5 mal bei Meningitis suppurativa, 7 mal bei Atelektasis pulmonum, 6 mal bei Pyämie, 2 mal bei Vitium cordis und je 1 mal bei Lues congenita und myeloischer Leukämie.

Die Ansicht, daß die Verfettung der Kupfferschen Sternzellen für eine Krankheit spezifisch sein soll, muß aufgegeben werden. Das Fett, das ich in den Kupfferschen Sternzellen fand, war so wie das in den Leberzellen überall einfach brechend; nirgends habe ich doppeltbrechende Substanzen gefunden. Daß aber die Sternzellen nicht nur Neutralfette enthalten können, das beweisen die Befunde von *Kawamura*, der bei Carcinom des Magens und Diabetes Cholesterinesterverfettung der Sternzellen gefunden hat. Auch *Rothschild* konnte bei Fütterung sowie Suprarenephrektomie Infiltration der Sternzellen mit Lipoiden vom Blute aus finden. Er sagt dabei wörtlich: „Die Leber darf als regulierendes Organ des Cholesterinstoffwechsels angesehen werden, indem sie durch die Gallenausscheidung das Cholesteringleichgewicht des Organismus aufrecht erhält. Das dabei in Betracht kommende intermediäre Organ sind aller Wahrscheinlichkeit nach die Kupfferschen Sternzellen.“

Normale Verfettung der Leber.

Daß *physiologische Verfettung* vorkommt, ist im allgemeinen von allen Forschern anerkannt. Es handelt sich nur um die Frage, welche annäherungsweise Menge des Fettes und welcher Typus der Verfettung als normal physiologisch zu bezeichnen sind. Daß diese Frage schwer zu beantworten ist, geht daraus hervor, daß das Leberfett von der Art der Ernährung, von dem Ernährungszustande der übrigen Organe, manchmal auch von Jahreszeiten und Lebensbedingungen, wie das *Leudig* für Wirbellose nachgewiesen hat, abhängig ist. Ich glaube, daß als normaler Typus annäherungsweise der angesehen werden könnte, der sich in der Leber plötzlich gestorbener, früher gesunder Kinder findet. In solchen Fällen findet man eine geringe gleichmäßige diffuse Verfettung, wobei fast jede Leberzelle vereinzelte kleine Fetttropfen enthält, die an verschiedenen Stellen der Zelle liegen können.

Verfettung in der fötalen Periode.

Die Leberzellen haben besondere Beziehungen zu dem Teil des Blutkreislaufes, der die Nährstoffe aufnimmt. Zuerst fließt das Blut des Dottersackes, dann das der Placenta und nach der Geburt das Darmblut unmittelbar zur Leber und durchströmt sie. Das Blut erfährt dort besondere chemische und morphologische Umwandlungen, worin schon *Kölliker* die größte Bedeutung der Leber gesucht hat. Daß also Fett in der fötalen Periode gefunden wird, ist naheliegend.

Chipmann hat für das Kaninchen nachgewiesen, daß Fett in den Leberzellen sehr frühzeitig erscheint, bevor es noch im Unterhautgewebe vorhanden ist. In der Leber menschlicher Föten fanden *Toldt* und *Zuckerkanal* Fetttropfchen bereits im 3.—4. Fötalmonate, und bei Neugeborenen waren manche Leberzellen mit großen Fetttropfen erfüllt.

Auch *Aschoff* hat 1897 bei der Erwähnung der Untersuchungen von *Hausmann*, der bei normalen Neugeborenen feine Fettkörner in der Leber und anderen Organen fand, die Meinung ausgesprochen, daß man sich hüten müsse, diese Befunde im pathologischen Sinne zu verwenden.

Ich verfüge über Befunde der Leber bei Abortus im VI. Monate und bei Frühgeburt im VII., VIII. und IX. Monate. Es fanden sich in diesen Fällen geringe Mengen von Fett in Form von kleinsten und kleinen Tropfen, die fast alle Leberzellen nicht in dichter Menge, sondern mehr vereinzelt diffus und gleichmäßig in allen Abschnitten durchsetzten. In manchen Fällen waren auch Sternzellen verfettet, obwohl man sie hier bei dichten Blutbildungsherden schwer unterscheiden konnte. Den gleichen Befund zeigten auch Neugeborene mit Decapitatio, Asphyxia intrauterina und Ruptura tentorii cerebelli. Das Bild ändert sich jedoch sofort, wenn das Kind innerhalb oder außerhalb des mütterlichen Organismus unter krankhaften Bedingungen zu leben anfängt.

Verfettung bei Magendarmerkrankungen.

Man kann heute sicher sagen, daß Magendarmstörungen einen Einfluß auf die Leber ausüben, der zu einem geänderten Stoffwechsel führt und sich sichtbar im morphologischen Bilde der Leber kundgibt. Es ist bekannt, daß Schädigungen des Darmschlauchs im Kindesalter nicht lokal bleiben, sondern sich auf den ganzen Organismus erstrecken, was auch in der Kinderklinik die Einführung des Begriffes der Ernährungsstörung an Stelle des Begriffes der Magendarmkrankheiten verursacht hat.

Es mag dahingestellt werden, ob als Ursache dieser allgemeinen Schädigung Bakteriengifte, giftige Produkte des intermediären Stoffwechsels oder Gifte aus der Nahrung anzusehen sind, wie es *Thiemich* gedacht hat; oder Infektionen, bakterielle Zersetzung des Darminhaltes, oder Zerfallsprodukte der Eiweißsubstanzen des intermediären Zellstoffwechsels, welcher Ansicht *Huebschmann* auf der deutschen pathologischen Tagung 1921 Ausdruck gegeben hat; oder auch atypische Produkte, die bei gewöhnlicher Verdauung entstehen, deren Resorption durch den Verlust der Fähigkeit der erkrankten Darmwand, sich vor physiologischen, aber immerhin giftigen Abbauprodukten zu schützen, verursacht wird, wie es *Eppinger* meint.

In den ersten Arbeiten über Leberveränderungen bei Darmerkrankungen im Säuglingsalter wurde nur auf die Verfettung der Leber hingewiesen, so in der ersten größeren Publikation von *Steiner* und *Neureuter* und in der von *Thiemich*. Erst in den letzteren Jahren haben vor allen *Lubarsch* und *Huebschmann* das Problem der Leberveränderungen bei Ernährungsstörungen von neuem aufgegriffen und darin neue Gesichtspunkte und neue Tatsachen bekanntgegeben. *Lubarsch* hat bei dem Studium der Hungerödemkrankheit sowie bei der Säuglingsatrophie gefunden, daß die Leber einen starken Schwund der fettigen und lipoiden Stoffe

erleidet, was er auch an hungernden Ratten, die er mit getrockneten Rübenschaln und Margarine gefüttert hat, bestätigen konnte. *Huebschmann*, der außer den Veränderungen der Leber bei Atrophie auch die bei akuten Ernährungsstörungen der Säuglinge in den Kreis seiner Untersuchungen zog, sah Verfettung der Leber verschiedenen Grades, deren Schwere parallel der Reihenfolge der drei klinischen Krankheitsbilder, akute Ernährungsstörung, Intoxikation, Mehlährschaden war, wobei akute Ernährungsstörung am leichtesten von Verfettung betroffen war. Bei den leichten Fällen handelte es sich oft um eine typische zentrale Verfettung mit körnigem und feintröpfigem Fett; zuweilen war die Lokalisation auch eine andere und es fanden sich alle Übergänge bis zur vollkommenen Verfettung sämtlicher Leberzellen. Es schien ihm, als ob in den vorgeschrittenen Stadien doppelbrechende Fette bzw. Lipoide relativ reichlich anderen Fettsubstanzen beigemischt waren. In allerletzter Zeit hat auch *Stephani* bei Säuglingsatrophien in der Leber Fett vermißt, dafür aber schwere Leberverfettung bei Mehlährschaden wie bei der alimentären Intoxikation gesehen.

Bei Besprechung meiner Fälle habe ich als Grundlage für die Einteilung die pathologisch-anatomische Diagnose genommen, dabei aber auch die klinische berücksichtigt. Schon in den ersten Tagen akuter Enterocolitis findet man unabhängig von ihrem Charakter, ob katarrhalisch, desquamativ oder follikulär, sehr starke klein- und großtropfige Verfettung, wobei die Tropfen randständig sein können. Alle Leberzellen und sehr viele Sternzellen sind von Fett befallen. Wenn die Krankheit etwas länger dauert und der Organismus abzumagern beginnt, verringert sich immer mehr die Verfettung; die Tropfen werden klein, alle Leberzellen erscheinen gleichmäßig oder schon ungleichmäßig diffus verfettet. Wenn sich Atrepsie bemerkbar macht, wird die Verfettung spärlich, klein- bis kleinstropfig, bleibt aber diffus; dabei können sich in manchen Abschnitten der Leber gewisse Differenzen in der Menge des Fettes zeigen. Bei ausgesprochener Atrophie übergehen diese Fälle in fettfreie und den Übergangstypus bilden diejenigen Fälle, wo die Verfettung sehr spärlich ist und nur vereinzelte Leberzellen spärliche kleine Fetttropfen in verschiedenen Abschnitten des Acinus enthalten. Die Leber kann bei akuter Enterocolitis schon innerhalb einer Woche ihr Fett verlieren, wenn der Zellzerfall stürmisch vor sich geht, wie es bei *Decompositio* der Fall ist, oder sie kann fettfrei werden, wenn die Enterocolitis acuta etwas länger dauert oder chronisch wird und zur Ausbildung des atreptischen Zustandes führt.

Wenn sich andere Erkrankungen zu Darmkrankheiten zugesellen, so bleiben sie nicht ohne Einfluß auf die Verfettung. In einem meiner Fälle, wo sich dem Darmprozesse eine starke Anämie anschloß, ist die Verfettung zentral geworden, wie es *Rössle* verlangt. Bei Kombination mit Pneumonie sieht man, daß die Verfettung bei akuten Darmerkrankungen sehr stark oder mittelstark ausgesprochen ist, wobei große oder kleine Fetttropfen vorhanden sind. Die Verteilung der Fetttropfen im Acinus ist aber bei ihrer überwiegend diffusen Form meistens verschieden.

Sie kann gleichmäßig diffus werden, ungleichmäßig, im Zentrum stärker als in der Peripherie, gleichzeitig zentral und peripher, wobei die zentrale Verfettung überwiegt, oder rein peripher; von einem einheitlichen Typus kann dabei nicht gesprochen werden. Bei chronischen Enterocolitiden mit Pneumonie sieht man entweder ziemlich starke diffuse ungleichmäßige Verfettung oder gar keine, wo klinisch *Decompositio* diagnostiziert wurde. Bei *Enterocolitis chronica recrudescens* war die Verfettung mittelstark und ungleichmäßig diffus. Im allgemeinen kann man sagen, daß Pneumonie, die zur Darmerkrankung hinzugekommen ist, vielleicht die Verfettung verstärkte, aber die Verteilung im Acinus ungleichmäßig machte; in Fällen aber, wo die Leber schon fettfrei war, blieb sie ohne Einfluß. Dasselbe gilt für die Fälle, wo Meningitis ex pneumonia hinzukam. Die Sternzellen waren manchmal an der Verfettung beteiligt, blieben aber in anderen Fällen auch fettfrei.

Bei pyämischen Prozessen, die mit Enterocolitis vergesellschaftet waren, schwand das Fett fast vollständig. Die dysenterischen Erkrankungen waren bei akutem Verlauf durch sehr geringe diffuse Verfettung charakterisiert, wobei das Zentrum der Läppchen etwas mehr fetthaltig erschien, bei chronischem Verlauf war die Leber fettfrei.

Wie man sieht, kann der Fettgehalt der Leber bei den Darmerkrankungen verschiedene Veränderungen erleiden bis zum vollkommenen Schwund, was den früheren Anschauungen meistens widerspricht. Man hat früher angenommen, daß der Fettgehalt der Zelle unter einem gewissen verhältnismäßig hohen Prozentsatz nicht heruntergeht.

Nach *E. Albrecht* sowie *Traina* bleibt bei verhungerten Tieren in den Organen in geringen Mengen Fett, sogenanntes Dauerfett, im Gegensatz zum Wanderfett, das verschwindet. Und dieser Fettrest gehört zu den essentiellen Bestandteilen der Zelle und wird mit Hartnäckigkeit festgehalten. *Statkevitch* und *W. Lindemann* hingegen haben bei Hungerversuchen eine Fettvermehrung in den Leberzellen gesehen, die *Lindemann* als wahre Fettentartung bezeichnet und die aus Kohlenhydraten endocellulär entsteht. *Habas* fand bei Gänsen und Ferkeln in den anfänglichen Stadien des Hungerzustandes die Leberzellen fettfrei, während die Sternzellen das Fett lange behielten; erst bei einem Körperverlust von 40% des Anfangsgewichtes geben auch sie das Fett ab. *Traina* dagegen hat bei Tieren, die er dem Hunger ausgesetzt hat, beobachtet, daß die Leberzellen eine gewisse Menge von Fett verlieren, doch einen Teil behalten, der dann beständig bleibt. In allerletzter Zeit fand *Okuneff* bei Hungertieren in den Kupfferschen Sternzellen und in den Epithelien kleiner Gallengänge Lipoidsubstanzen und nur bei zwei auch Lipoid einschüsse in den Leberzellen. Diesen Befund erklärt er damit, daß es im Hungerzustande zur Hypercholesterinämie endogenen Ursprunges komme, wahrscheinlich abhängig vom Ansteigen katabolischer Prozesse im Organismus, denn nach *Aschoff* kann das Auftreten anisotroper Substanzen auf anderweitigen Zellzerfall hinweisen.

Salvioli und *Sacchetto* behaupten, daß in der Leber hungernder Tiere (Hunde) einerseits die neutralen Fette, die sich früher dort befanden, langsam verschwinden, andererseits aber im Verlaufe des Hungers die Lipoidtröpfchen an Zahl zunehmen und dem Organ die Eigenschaften einer lipoiden Verfettung verleihen.

Meine Befunde bei Darmerkrankungen, besonders bei den mit Atrophie einhergehenden, widersprechen, wenn wir diese Darmerkrankungen dem Zustande eines hungernden Organismus gleichstellen, den oben angeführten Behauptungen und bestätigen die alte Meinung von *Carini*, *Cavazza*, *Fischler*, daß der Fettgehalt der Leber während des Hungerns vollständig schwindet.

Verfettung bei anderen Krankheiten.

Bei reinen Formen von Bronchopneumonie kommt es nach meinen Untersuchungen zu geringgradiger kleintropfiger ungleichmäßiger Verfettung; nur in einem Falle war sie diffus und in zwei inselförmig. Die zentrale Verfettung bei pneumonischen Prozessen, von der manche Autoren sprechen, war nur bei Bronchopneumonie nach Masern zu finden, wobei in 2 Fällen neben zentraler Verfettung auch periphere zu sehen war. Die Sternzellen waren meistens verfettet. Es erscheint mir dadurch möglich, daß durch eine zu einer Darmerkrankung hinzutretende Pneumonie infolge der Neigung zur inselförmigen Verfettung der Verfettungstypus der Darmerkrankung ungleichmäßig wird, worauf ich schon im Abschnitte über die Magendarmerkrankung hingewiesen habe. In Fällen, wo zur Pneumonie ein septischer Prozeß hinzutrat, wurde die Verfettung reichlich und diffus. Wo Bronchopneumonie oder Bronchiolitis zur Meningitis purulenta führte, war die Verfettung klein- oder großtropfig, diffusocellulär oder gemischt mit randständiger Form und von verschiedenem Verteilungstypus im Acinus: ungleichmäßig diffus, inselförmig, zentral oder diffus, wobei die Peripherie stark beteiligt erschien, also dieselbe Beeinflussung wie bei Darmerkrankungen. Die Sternzellen nahmen überall an der Verfettung teil.

Bei einem Fall von Scarlatina war die Verfettung gering, kleintropfig und zentral mit einigen Tropfen in der intermediären und peripheren Zone.

Bei rein pyämischen Prozessen war die Verfettung auch geringgradig, meistens kleintropfig, diffusocellulär, diffus im Acinus verbreitet, wobei in einem Falle das Zentrum stärker verfettet war. Die Sternzellen waren auch überall beteiligt. Wenn noch andere Erkrankungen hinzukamen, so erschien die Verfettung verschiedenartig, ganz ungleichmäßig.

Bei Furunkulose war die Verfettung stark großtropfig und diffus im Acinus verteilt, bei Lues congenita hingegen gering, fein- bis kleintropfig, diffus in den Läppchen verbreitet; nur in einem Falle war sie inselförmig in allen Abschnitten. In den Abschnitten, wo interstitielle Hepatitis stark ausgesprochen war, fanden sich kleine Fetttropfen auch zwischen den Fibroblasten sowie in denselben und in reichlicher Menge in miliaren Gummen. Sternzellen waren nicht in allen Fällen von Lues verfettet.

Bei Tuberkulose war die Verfettung mittelstark oder stark, klein-, mittelgroß- bis großtropfig, wobei meistens alle Teile des Acinus gleichmäßig verfettet erschienen. Nur in 2 Fällen war das Zentrum bei diffuser Verteilung stärker befallen. In einem Falle war die Verfettung nur peripher und in einem anderen peripher und zentral; dabei waren in der Peripherie mehr Fetttropfen als im Zentrum. In 2 Fällen waren die Kupfferschen Sternzellen fettfrei, sonst fetthaltig. Zwischen akuten und chronischen Formen der Tuberkulose ließ sich kein Unterschied in der Verfettung wahrnehmen.

Bei Vitium cordis sah ich ziemlich starke Verfettung, wobei infolge der Insuffizienz und der damit erfolgten Verlangsamung des Blutumschlages im Zentrum das Zentrum allein oder stärker im Vergleich zur Peripherie verfettet war.

Bei myeloischer Leukämie war die Verfettung gering, kleinst- bis kleintropfig, diffus oder zentral. Da aber beide Fälle mit anderen Erkrankungen (Tuberkulose, Lobulärpneumonie) vergesellschaftet waren, erscheint es nicht angezeigt, irgendwelche Schlüsse daraus zu ziehen.

II. Eisenpigment.

Über Eisenpigment in der Leber und seine Lokalisation.

Das Problem des Eisenpigmentes in der menschlichen Leber wurde von verschiedenen Gesichtspunkten studiert und hat zur Bildung verschiedener Theorien Anlaß gegeben, aber bis zum heutigen Tage keinen Abschluß gefunden. Zuerst wurde es vom pharmakologischen Standpunkte studiert, welcher mehr praktische Zwecke verfolgte, und dann im Zusammenhange mit dem Problem der Gallenbildung. Viele große Forscher haben sich damit beschäftigt. Die pathologisch-anatomischen Studien darüber sind mit den Namen *Virchow*, *Arnold*, *Rössle*, *Lubarsch*, *M. B. Schmidt*, *Hueck* u. a. verbunden. Die interessanten Befunde in der Leber bei Säuglingskrankheiten, die in letzter Zeit von *Lubarsch*, *Dubois* u. a. erhoben wurden, sprechen deutlich, wie mangelhaft noch unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete sind.

Die Leber ist nicht nur ein Speicherorgan für Fett, sondern nach *M. B. Schmidt* auch für Eisen, und zwar für das mobile, nach *Quincke* sogenannte Reserveeisen bestimmt, das entweder durch Abbau der roten Blutkörperchen und der eisenhaltigen Gewebszellen entsteht, oder mit der Nahrung von außen eingeführt und auf dem Wege zu den Ausscheidungs- und Verbrauchsstätten in der Leber als Zwischenstation zum Teil braun und körnig, zum Teil farblos und diffus verteilt wird. Die Frage der Eisenleber oder Siderosis, insbesondere die Frage der Herkunft des Eisens, der chemischen Seite dieses Problems, und Morphologie der Ablagerung ist noch nicht restlos gelöst. Verschiedene Anschauungen beherrschen noch das Feld.

Schon 1885 hat *Arnold* hervorgehoben, daß man zwei Arten siderotischer Zustände unterscheiden muß: die exogene Siderosis, bei der das Eisen von außen in den Körper eingeführt wird, und die endogene oder hämatogene Siderosis, bei der das Gewebe, insbesondere das Blut, das Eisen liefert. Durch Untersuchungen aus dem *Kobertschen* Institut sowie die von *Gaule*, *Cloetta*, *Hall* usw. ist nachgewiesen, daß es bei Fütterung mit eisenhaltiger Nahrung, bei Einfuhr von Eisen in das Blut und die Gewebe, bei medikamentöser Verabreichung zu einer Ablagerung von Eisen in verschiedenen Organen und Geweben kommen kann. Bei Versuchen mit Eisenstaub, die *Arnold* in Froschlympfsäcken gemacht hat, fand sich auch in der Leber Eisen. Die pigmentierten Zellen zeigten gewöhnlich eine mehr diffuse Färbung der Substanz oder sie führten blaue Schollen und Kugeln, seltener blaue Granula. In den Leberzellen ließen sich, namentlich in ihrer Peripherie, vereinzelt Eisenkörner nachweisen. Auch *Schmidt* unterscheidet, gestützt auf seine Versuche an Mäusen, die hämatogene Siderose, wobei die Leberzellen feinkörnig braun pigmentiert werden, und die exogene Siderose, die durch Deponierung von Nahrungseisen in der Leber verursacht wird und die eine diffuse farblose Eisenverteilung aufweist. Nach *Aron* und *Gralka* hingegen scheint der Eisengehalt der Organe von der Zufuhr nur unwesentlich beeinflusst zu werden, denn in verschiedenen Versuchen, die dahin zielten, durch gesteigerte Eisengabe in der Nahrung den Eisengehalt der Organe zu erhöhen, wurde der Eisengehalt stets nur unbedeutend gegen die Norm vermehrt gefunden. In letzter Zeit schlug *Strasser* vor, für den Zustand, wo das Eisen hämatogenen Ursprungs ist, den Namen Hämosiderose zu gebrauchen, den Zustand, wo das Eisen aus der Nahrung stammt oder parenteral zugeführt wurde, sei es therapeutisch oder zu experimentellen Zwecken, hingegen als Siderose zu bezeichnen.

Auch die *chemische* Seite des Eisenpigmentes ist noch nicht gelöst.

Neumann hat die gefärbten amorphen eisenhaltigen vom Blutfarbstoff stammenden Teilchen mit dem Namen Hämosiderin bezeichnet, dabei bemerkt, daß das Hämosiderin kein chemisch einheitlicher Stoff sei.

Das Hämosiderin enthält das Eisen in einer für unsere Reagentien leicht nachweisbaren Form. Ob das aber Eisenalbuminat ist, wie es *Quincke* und *Hunter* dachten, oder Eisenoxyd bzw. -oxydhydrat, das höchstens locker an Eisen und Fett gebunden wäre, wie es *Biondi*, *Hueck*, *Strasser* annehmen, darüber läßt sich etwas sicheres nicht sagen. Die mikrochemische Eisenreaktion kann nur das locker gebundene Eisen nachweisen, sie versagt aber bei Hämoglobin und Eisennucleiden sowie anderen Blutpigmenten, die eisenhaltig sind. Nach Versuchen von *M. B. Schmidt* tritt bei Hämosiderinbildung zuerst ein Stadium ein, in dem das Eisen noch so fest gebunden ist, daß es mikrochemisch nicht nachgewiesen werden kann. Darum unterscheidet *Milner* Hämosiderin I, wo das Pigment noch keine Eisenreaktion gibt, und Hämosiderin II mit positiver Reaktion. *M. B. Schmidt* will die Umwandlung des Hämosiderins I in II nur an Körnchen erfolgen lassen. *Milner* bestreitet nicht die Möglichkeit dieses Vorganges, behauptet aber, daß nach seiner Beobachtung Hämosiderin diffus auftrete und dann durch die Eigenschaft lebender Zellen zu Körnern verdichtet werde. Nach *Lepehne* findet sich

beim gesunden Menschen in der Regel kein mikrochemischer Eisengehalt, das abgespaltene Eisen müsse sich in einem mikrochemisch nicht nachweisbaren Zustande befinden. Anders beim gesunden Tier. Hier finden wir Phagocytose roter Blutkörperchen und mikrochemisch nachweisbares Eisen in geringer Menge in Sternzellen und Leberzellen.

Was die *Lokalisation* des Eisens in der Leber anbelangt, so gibt *Quincke* an, daß das Pigment entweder in den Leberzellen allein oder auch in den Endothelien der Capillaren auftreten kann. *Biondi* dagegen fand es in den Leberzellen nur selten, hauptsächlich aber in speziellen Zellen, die in den Capillaren liegen und die er siderophere Zellen nennt, außerdem in dem periportalen Bindegewebe, in den Kupfferschen Sternzellen und in den Capillarendothelien. *Lindemann* hat 3 Typen aufgestellt: Beim ersten Typus sei die Pigmentation am schönsten ausgesprochen und sowohl die Leberzellen (hauptsächlich an der Peripherie der Acini), als auch die Lebercapillaren samt den Kupfferschen Sternzellen sowie das periportale Bindegewebe erschienen pigmentiert. Bei dem zweiten Typus fehlt die Pigmentation der Leberzellen und beim dritten sind nur im periportalen Bindegewebe Pigmentschollen zu finden.

Rösle spricht in seiner Einteilung der morphologischen Eisenablagerung von sideropheren und globulipheren Zellen und unterscheidet 4 Gruppen: 1. einfache sogenannte Eisenleber mit sideropheren Zellen, 2. Eisenleber mit globulipheren Zellen, 3. Eisenleber mit Diapedesis roter Blutkörperchen, 4. Eisenleber mit massiger Aufnahme von Erythrocyten in die Parenchymzellen. Der erste Typus entsteht beim Blutzerfall, dessen Produkte von Leberepithelien übernommen und verarbeitet werden. Man findet zuerst reichlich siderophere Zellen in den Capillaren und reichliches Pigment in Sternzellen, im Parenchym wenig und in der Glissonschen Kapsel noch kein Pigment. Dann findet man Fälle, in denen das Parenchym stark, die Glissonsche Kapsel ebenfalls stark pigmentiert ist, während die Endothelien pigmentarm sind und die sideropheren Zellen fast fehlen. Weiter hat er Fälle gesehen, wo zahlreiche siderophere Zellen neben gefüllten Capillarwandzellen und reichlichen Pigmenthaufen in der Glissonschen Kapsel bei fast fehlender Eisenablagerung in den Leberzellen angetroffen werden, welche Fälle sich bei Ödem der Leber finden. Er spricht sich für einen Transport des Eisens von sideropheren Zellen über die *Kupfferschen* Zellen in die Leberzellen aus, ohne auf die weitere Herkunft des Eisens einzugehen.

Schurig findet bei seinen Experimenten mit subcutanen Hämoglobininjektionen bei Kaninchen das Eisen vom 4. Tage angefangen meistens diffus oder körnig in der Peripherie der Acini, in den Capillaren zum Teil freie Eisenklumpen und -schollen, zum Teil „polypenförmige“ Zellen mit diffusem Eisen und Eisengranula. Ohne Regelmäßigkeit trat dabei das Eisen entweder nur in den Capillaren oder in den Capillaren und Leberzellen oder nur in den Leberzellen auf.

Schilling stellt sich den ganzen Vorgang der Eisenablagerung ungefähr so vor: Der größte Teil des Pigmentes stammt aus der Blutbahn und wird von den Sternzellen und Leberzellen aufgenommen. Die Zuführung besorgen sicher teilweise Leukocyten, teils große mononucleäre Zellen, oder es kommt zu direkter Verarbeitung phagocytierter Erythrocyten zu Pigment. Es kann auch flüssig imbibiert und dann erst körnig niedergeschlagen werden, wahrscheinlich durch die Granula. Die Sternzellen haben nicht die Aufgabe, den Transport des Pigmentes zu besorgen, sondern sie üben ihre Funktion selbständig, parallel zur Funktion der Leberzellen. *Schilling* nimmt für die Leberzellen mehr eine flüssige Zuführung des Pigmentes, für die Sternzellen eine Verarbeitung von Erythrocyten und ihren Bröckeln an. Die Stoffe können lange verweilen, schließlich wird ein Teil von ihnen vielleicht

unter aktiver Mitwirkung der Zelle oder durch den großen Säftestrom in die Lymphräume ausgelaugt. Ein unlöslicher Teil bleibt noch, zerfällt aber schließlich und geht durch die Lymphräume in das periportale Bindegewebe und später in die Portaldrüsen. Nach *Eppinger* findet sich Eisenspeicherung unter normalen Verhältnissen nur in den Lebercapillaren, und zwar in den Kupfferschen Sternzellen sowie in großen mononucleären Zellen, die er in die Kategorie der Histiocyten stellt; in den Leberzellen aber nur dann, wenn sie erkrankt sind.

Wenn ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen in dieser Frage überblicke, so kann ich folgendes sagen: In Capillaren beteiligten sich am häufigsten die Sternzellen an der Siderosis, was auch zu erwarten war, da sie seit langem als ausgezeichnete Ablagerungsort für alle körnigen Substanzen bekannt sind. Ich fand sie meistens diffus mit Eisen imbibiert und nur bei stärkerem Eisengehalt sah ich das Eisen in kleinen Tropfen ausgefallen, wahrscheinlich durch die Tätigkeit der Zelle verdichtet, wie es *Ribbert* für Harnstofflösungen festgestellt hat. Die diffuse Verteilung des Eisens kann sehr schwach, kaum sichtbar sein oder stark, dicht von flüssigen Eisenmengen eingenommen, in vereinzelt Kupfferschen Sternzellen oder in allen, die dann als Straßen hinziehen. Dieses diffuse Eisen ist meistens unsichtbar und läßt sich mikrochemisch nachweisen. Eine zweite Art von Zellen, die ich in der Leber bei Siderosis fand, hat den Charakter von Leukocyten. Sie besaßen ein oder mehrere Kerne, hatten oft eine bedeutende Größe und enthielten das Eisen in diffus verteilter Form oder aber in kleineren und größeren Tropfen. Sie lagen in Capillaren oder außerhalb derselben und waren in 9 Fällen zu finden. Es waren das akute, meistens mit Dekomposition einhergehende Enterocolitiden, septische Prozesse und je 1 Fall von Meningitis purulenta und Lues congenita. Die sideropheren Zellen bilden also keinen konstanten Befund bei Siderosis, wie es manche Autoren (*Arnold*) behaupten, das Eisen kann vielmehr auch ohne sie in die Zellen gelangen. In vereinzelt Fällen fand sich das Eisen auch in Form von Tropfen oder Körnern in Capillaren außerhalb der Zellen ausgefallen, und zwar bei chronischer Dysenterie und atrophischen Darm-erkrankungen, also bei Fällen, wo es zu starkem Blutzerfall kommt.

Neben den Kupfferschen Sternzellen beteiligten sich in meinen Fällen die Leberzellen am meisten an der Siderosis. Das Eisen in den Leberzellen war vorwiegend körnig, und zwar fein- oder grobkörnig, oder es waren beide Arten in wechselnder Menge vertreten. Bei geringem Eisengehalt sah ich vereinzelt feine Körnchen, die in verschiedenen Abschnitten der Zelle zu liegen kamen; bei etwas stärkerem häufte sich das Eisen meistens perinucleär. War die Menge sehr groß, so fand sich die ganze Zelle diffus von Eisenkörnern befallen, die eine netzförmige Anordnung bilden konnten. Manchmal sah ich eine Andeutung von peribiliärer Anordnung der Körner und es resultierte eine axiale Form der Ablagerung. Irgendwelche Gesetzmäßigkeit konnte ich jedoch nicht

erkennen. Im fötalen Leben sah ich auch Leberzellen, besonders die, die an das periportale Bindegewebe grenzten, nicht körnig, sondern diffus von Eisen imbibierte, und zwar in der Nähe von Endothelzellen, die stark eisenhaltig waren. Das waren auch die einzigen Fälle, wo das Eisen in Leberzellen diffus zu finden war.

Den dritten Ablagerungsort bildete das periportale Bindegewebe, wo ich sehr oft Eisen in Form von Tropfen oder groben Körnern in Bindegewebszellen oder in Lymphspalten zwischen ihnen, endlich in Gallengangsepithelien oder portalen Gefäßen fand.

Globulifere Zellen konnte ich nicht beobachten, was die Stellungnahme von *Lubarsch* gegen die scharfe Trennung zwischen globuliferer und sideroferer Eisenablagerung, die *Rössle* macht, stützen würde. Entweder waren die Sternzellen allein befallen, was ich bei verschiedenen Erkrankungen feststellen konnte, insbesondere bei septischen Fällen, akuten exanthematischen Krankheiten, Meningitis suppurativa und Enterocolitis acuta von verschiedener Dauer, oder die Leberzellen allein, wie das manche Fälle von Meningitis tuberculosa, Enterocolitis haemorrhagica ulcerosa, Colitis mit Atrophie und Leucaemia myeloides zeigten.

Ich fand Eisenpigment in Sternzellen und Leberzellen bei Fällen, die in bezug auf die Art und Dauer der Erkrankung Ähnlichkeit hatten mit den Fällen, bei welchen die Sternzellen allein befallen waren.

Dann fand ich Fälle, wo das Eisen in Sternzellen, Leberzellen und im periportal Bindegewebe abgelagert war. Es waren das vorwiegend Darmerkrankungen, die chronisch oder akut verliefen und mit Atrophie einhergingen, sowie eitrige Prozesse.

Fälle, wo das Eisenpigment die Leberzellen und das periportale Bindegewebe befallen hatte, betrafen meistens chronische Darmerkrankungen.

Nur in einem Falle waren Sternzellen und periportales Bindegewebe eisenhaltig. Ob das Ödem zum Zustandekommen solcher Bilder unbedingt notwendig ist, wie sich das *Rössle* erklärt, will ich kaum glauben, denn sonst müßte ich dieses Bild bei anderen eisenhaltigen Fällen, die mit Ödem einhergingen, gefunden haben, was nicht der Fall war.

In den Leberzellen fand ich das Eisenpigment meistens in der Peripherie des Acinus, das Zentrum war frei; nur wenn die Pigmentmenge reichlich war, waren auch die anderen Abschnitte von Pigment eingenommen, wobei die Peripherie stärker befallen war.

Der ganze Vorgang der Eisenablagerung in der Leber geht also wahrscheinlich so vor sich: Zuerst werden die Sternzellen ergriffen und sie können entweder während des ganzen Krankheitsprozesses allein von Eisenpigment befallen sein oder das Eisen lagert sich auch in Leberzellen, und zwar in der Peripherie des Acinus ab. Schreitet der Eiweißzerfallsprozeß weiter vor sich und bringt neue Mengen von Eisen in die

Leber hinein, so wird außer Sternzellen und Leberzellen auch das periportale Bindegewebe befallen.

Wenn das Eisen nicht mehr im Blute zirkuliert, so entledigen sich seiner am raschesten die Kupfferschen Sternzellen als die agilsten Zellelemente und es bleibt dann das Eisen nur in Leberzellen und in dem periportalen Bindegewebe und kann dort wochenlang liegen bleiben. Wie man sich das Bild des Alleinbefallenseins von Leberzellen erklären soll, das man in manchen Fällen findet, ist schwer zu sagen. Jedenfalls habe ich hier keine globuliferen Zellen gesehen, um es zum zweiten Typus nach *Rössle* einzureihen. Vielleicht kommt diese Form der Eisenablagerung nur dort, wo die sogenannte aktive Hämolyse durch intravasculäres Austreten von Hämoglobin nach *Hunter* erfolgt, vor, da nach *Löwit* das gelöste Hämoglobin ausschließlich von den Leberzellen abgefangen wird.

Was die *Stärke* der Siderose anbelangt, so war die Leber sehr stark eisenhaltig bei Darmerkrankungen, die chronisch waren oder einen akuten Verlauf mit Atrophie gezeigt hatten, so wie bei einem Fall von Pneumonie mit Absceßbildung und einem Fall von Tuberkulose. Einen negativen Befund von Eisen hatten Fälle von Tuberkulose, Bronchopneumonie, die auch mit Meningitis suppurativa vergesellschaftet waren, und manche akute Enterocolitiden, die kurz dauerten.

Die Leber war meistens in allen ihren Abschnitten gleichmäßig von Eisenpigment befallen. Es fanden sich nur einige Fälle, die darin Ungleichmäßigkeiten zeigten. Bei 3 Fällen war der linke Abschnitt mehr eisenhaltig wie die anderen, bei einem Fall der mittlere Abschnitt weniger und in einem anderen nur der rechte von Eisenpigment befallen. In 2 Fällen waren viele Stellen in jeden Abschnitt eisenfrei. Meistens waren es Fälle von Darmerkrankungen.

Das Eisenpigment bei Früh- und Neugeborenen.

Daß die Leber eines Foetus, dessen ganzer Körper vom mütterlichen Blut gespeist wird, eisenhaltig ist, muß man mit Sicherheit erwarten. Die Frühgeburtswfälle aus verschiedenen Monaten des intrauterinen Lebens zeigten in der Leber geringe Mengen von Eisen und hauptsächlich waren die Endothelzellen um das periportale Bindegewebe eisenhaltig, so wie in manchen Fällen auch die Leberzellen, die an dasselbe grenzen, und das periportale Bindegewebe selbst. Dieser Typus der Eisenablagerung war charakteristisch für diese Periode des Lebens und fand sich regelmäßig.

Daß die Neugeborenen in der Leber auch Eisen enthalten, hat schon *Bunge* behauptet. Nach seiner Ansicht bekommen die Neugeborenen bei Mensch und Tier einen Vorrat von Eisen von der Mutter mit, welcher sich während der Säuglingsperiode kaum vermehrt, da die Milch eisen-

frei ist. Darum sind auch die Gewebszellen des Kindes während ihrer Entwicklung auf diesen angeborenen Eisenbestandteil angewiesen.

Die Eisenablagerung in der Leber meiner Neugeborenen hatte meistens einen embryonalen Charakter; nur in 2 Fällen waren die Endothelzellen, die an das periportale Bindegewebe grenzten, eisenfrei, dagegen die Kupfferschen Sternzellen in verschiedenen Gebieten des Acinus eisenhaltig. Es war also in diesen Fällen ein Übergang zum Typus der Lebersiderosis des extrauterinen Lebens. Alle Fälle von Neugeborenen hatten positiven Befund von Eisen, und zwar war es in Endothelzellen und periportalem Bindegewebe körnig und in den Leberzellen meistens in diffuser Form enthalten. Die Menge des Eisens war gering und hoch, wie das manche Autoren, wie z. B. *Filia* behaupten.

Eisenpigment bei Darmerkrankungen.

Nach *Lubarsch* kommt es bei den Säuglingsdarmerkrankungen mit Atrophie zur Blutkörperzerstörung mit nachfolgender Hämosiderinablagerung im Stützgewebe und im Parenchym der verschiedensten Organe. Auch seine hungernden Ratten, die er mit getrockneten Rübenschnitzeln und Margarine fütterte, zeigten sehr erhebliche Hämosiderinablagerungen. In den Fällen, in denen der Tod im Verlaufe von 8 bis 14 Tagen erfolgte, war die Hämosiderinablagerung größtenteils beschränkt auf den reticuloendothelialen Apparat (Milz, Leber, Knochenmark, Hoden) und das perivaskuläre Bindegewebe der Leber und der Niere. Die Parenchymzellen waren zu dieser Zeit noch frei, nur in der Leber fand sich, besonders in den Randteilen, schon Eisenpigment in den Leberzellen. Dagegen war eine weit ausgedehnte Leberzellenhämosiderosis erst in den Fällen festzustellen, wo die Tiere über 14 Tage am Leben blieben. Als Ursache der Zerstörung der roten Blutkörperchen hält *Lubarsch* den Eiweißmangel, der auch zu anderen Folgen wie Atrophie, Fettschwund führt.

Dubois fand bei 18 Säuglingen mit Ernährungsstörung, speziell bei Atrophikern, eine hochgradige Hämosiderinpigmentierung in der Leber und Milz. In der Leber waren es hauptsächlich die Leberzellen und die Kupfferschen Sternzellen, die Eisen enthielten. *Stephani* fand bei den akuten Ernährungsstörungen Hämosiderinablagerungen mäßigen Grades, bei Atrophien hochgradige. Das Hämosiderin war in Sternzellen, in Leberzellen meistens in ihrer Peripherie, nur bei höheren Graden auch im Zentrum und in einigen Fällen auch im periportal Bindegewebe zu finden.

Bei meinen Fällen von akuter katarrhalischer Enterocolitis, die nicht mit anderen Erkrankungen kompliziert waren, fand sich entweder gar kein Eisen oder nur eine geringe Menge in diffuser Form in Sternzellen und siderophoren Zellen; bei akuten katarrhalischen Darmentzündungen

mit Atrophie aller Organe und vielen chronischen Enterocolitiden fand sich das Eisen sehr reichlich in Sternzellen, sideroferen Zellen und Leberzellen diffus im Acinus verbreitet, wobei die Peripherie stärker befallen war wie das Zentrum, und im periportalen Bindegewebe. Fast der gleiche Befund fand sich bei Fällen von akuten und chronischen Enterocolitiden, die mit Atrophie und Furunkulose kompliziert waren. Die Menge des Eisens in diesen Fällen war eine reichliche. Das Eisen lag im periportal Bindegewebe, in Leberzellen meistens in der Peripherie des Acinus und in manchen Fällen in Sternzellen, hat aber manchmal hier auch gefehlt. Bronchopneumonien und eitrige Prozesse, die sich zu den Darmerkrankungen zugesellten, beeinflussten den Eisengehalt der Leber nicht.

Bei Dysenterie fand sich in akuten Fällen kein Eisen, in chronischen sehr reichlich in Sternzellen, Leberzellen und im periportal Bindegewebe. Das Bild war ähnlich demjenigen, das wir bei den chronischen Darmerkrankungen gefunden haben.

Eisenpigment bei anderen Erkrankungen.

Bei Erkrankungen des Respirationstraktes, wie Bronchiolitis und Bronchopneumonie, fand sich kein Eisen in der Leber. Trat aber Pneumonie nach Masern auf, so sah ich geringe Mengen von Eisenpigment in verschiedener Verteilung im Acinus, und zwar: entweder in den Sternzellen allein, dann nicht in diffuser, sondern tropfiger Form; oder in den Leberzellen der Acinusperipherie; oder in Sternzellen, Leberzellen und periportalem Bindegewebe. Wenn zur Pneumonie eitrige Prozesse hinzukamen, so wurde der Eisengehalt reichlich, entsprechend dem größeren Blutzerfall. Auch die untersuchten Fälle von Meningitis suppurativa bei Bronchopneumonie zeigten kein Eisen. Geringe Mengen fand ich bei Fällen von Meningitis, die durch andere Erkrankungen, die zur Hämosiderosis führen, kompliziert waren (Enterocolitis chronica, septische Prozesse). Bei Scharlach und pyämischen Prozessen fand sich sehr wenig Eisen, und zwar nur in Kupfferschen Sternzellen. Bei Furunkulose war der Eisengehalt sehr stark in den Leberzellen und im periportal Bindegewebe, bei Lues congenita hingegen sehr gering und in verschiedener Verteilung: entweder nur in Sternzellen oder in Sternzellen und Leberzellen oder in Endothelien, Leberzellen und im periportal Bindegewebe. Bei verschiedenen Formen von Tuberkulose fand sich meistens kein Eisen, nur in 2 Fällen waren sehr geringe Mengen in den Leberzellen der Peripherie des Acinus nachweisbar. Dieser Befund widerspricht den Anschauungen von *Schilling* und *Kretz*, wonach es bei Tuberkulose zu Blutzerfall und starker Hämosiderose kommen soll. In den zwei untersuchten Fällen von Vitium cordis zeigte der eine Fall kein Eisen, der andere geringe Mengen in den Kupfferschen Sternzellen.

Was die Herkunft des Hämosiderins, das sich bei den erörterten Krankheiten in der Leber findet, betrifft, so herrschen darüber verschiedene Ansichten. *Virchow* hat 1847 in seiner Arbeit über pathologische Pigmente darüber folgendes gesagt: Das pathologische Pigment, das aus dem Hämatin stammt, kann diffus, körnig und krystallinisch sein. Es kann diese drei Erscheinungsweisen innerhalb und außerhalb der Blutgefäße, innerhalb und außerhalb der Zellen darstellen. Das Hämatin kann vorher aus den Blutkörperchen ausgetreten und in andere Teile diffundiert sein, um durch eine spätere Differenzierung sich wieder in Körner und Krystalle zu sammeln. Oder es können die Blutkörperchen zusammentreten, verschmelzen und ihr Hämatin vereinigen, worauf es sich durch denselben Akt der Differenzierung in Körner und Krystalle umwandelt. *Quincke* äußert sich in seinen klassischen Arbeiten über pathologische Ablagerung von eisenhaltigem Pigment, die er Siderosis nennt, dahin, daß die Leber der Ausscheidung von Eisenalbuminaten diene, die aus Phagocytose roter Blutkörperchen durch Leukocyten sowie Zellen der Milz und des Knochenmarkes entstehen und teils gelöst, teils körnig mikrochemisch nachweisbar seien. Wenn die Absonderung von Eisen durch die Leberzellen verlangsamt ist, häufe sich das Pigment in Leberzellen an, finde sich in größerer Menge im Blute und könne durch andere Drüsen abgeschieden werden (Pankreas, Niere) und sich im Bindegewebe anderer Organe ablagern. *Minkowski* und *Naunyn*, die bei den mit Arsenwasserstoff vergifteten Tieren in Capillaren der Leber viele Zellen gesehen haben, die neben Eisenpigment auch Gallenpigment enthielten, meinten, daß sich das Hämoglobin der roten Blutkörperchen in Gallenpigment und eisenhaltiges Pigment spalte, dann an die Leberzellen abgegeben und mit der Galle ausgeschieden werde. Auch *Hunter* meinte, daß die Siderose der Leber ein Zeichen der Hämolyse sei, die Leberzellen jedoch nur Gallenpigment aus Hämoglobin bilden, dagegen das Eisenpigment, welches sich in ihnen sowie in den Zellen der Capillaren vorfindet, von Milzzellen und Leukocyten stamme, die das Hämoglobin in kleine Körnchen von Hämosiderin umwandeln können. Nach *Biondi* ist die pathologische Siderose die Folge von Hämolyse, die in der Milz und im gastrointestinalen Gebiet durch Phagocytose roter Blutkörperchen zustande komme. Diese globulipheren Zellen gehen mit dem Blutstrom zur Leber, geben dort Hämoglobin an die Leberzellen ab, die es zu Bilirubin verwandeln. Das freiwerdende Eisen wird entweder direkt oder vermittels der Sternzellen an die Leukocyten abgestoßen. Diese sideropheren Zellen werden in anderen Organen abgelagert und die Leber behält das Eisenpigment nur bei Erkrankung der Leberzellen zurück. Nach *Lepehne* könnte das in physiologischen und pathologischen Zuständen gefundene Eisen durch die Verwandlung des in den Zellen aufgenommenen Hämoglobins nach der Formel von *Nencki* und *Sieber* $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe - 2 H_2O = C_{32}H_{36}N_4O_6 - Fe$ entstanden sein. Es könnte sich auch um eine Umwandlung in Hämosiderin ohne Abspaltung von Bilirubin handeln und die Phagocytose roter Blutkörperchen und der Eisengehalt in der Zelle müßten nichts miteinander zu tun haben. Es müßte sich um eine Aufspeicherung von Eisen handeln, das an einer anderen Stelle, sei es vom Hämoglobinabbau, sei es vom Abbau anderer eisenhaltiger Gewebe frei geworden ist. *Lepehne* unterscheidet 1. das Bilirubineisen, das nach *van den Berg* durch Blutabbau bei perniziöser Anämie neben Bilirubin in maskierter Form entsteht, 2. das interne Stoffwechseleisen, das im Stoffwechsel anderer Organe frei wird, 3. das Nahrungseisen und schließlich 4. das durch direkte Umwandlung untergehender Blutkörperchen entstandene „primäre“ Hämosiderin. Alle diese Eisenarten kreisen im Blute und es ist schwer, sie nach ihrer Herkunft zu unterscheiden. Daß das mikrochemisch nachgewiesene Eisen scheinbar kein Nahrungseisen ist, geht daraus hervor, daß schon *Hochhaus* und *Quincke* gefunden haben, daß das Eisen, welches als Nahrungseisen oder als Medikament gereicht

wird, vom Duodenum resorbiert werde und dann im Sinne von *Kobert* gegen den Dickdarm wieder zur Ausscheidung gelange. Und *Eppinger* äußert sich hypothetisch dahin, daß das gereichte, vom Darmkanal resorbierte Eisen im Gewebe nicht lange bleibt, sondern relativ rasch fast quantitativ durch den Dickdarm nach außen befördert werde.

III. Glykogen.

Wie für Fett und Eisen so gilt auch für das Glykogen die Leber als ein Hauptspeicherorgan. Ein Teil der Kohlenhydrate, die mit der Nahrung dem Körper zugeführt werden, wird in der Leber in Form von Glykogen aufgestapelt und je nach Bedarf in Form von Traubenzucker dem Organismus zugeführt. Das Glykogen mit seinen polymerisierten Molekülen, seinen kolloidalen Eigenschaften, seinem hohen Verbrennungswert gilt als idealster Reservestoff, der als Quelle der Muskelkraft und der Wärme dient (*Ernst*). Als Entdecker des Glykogens ist *Claude Bernard* bekannt, der im Jahre 1849 die Beobachtung gemacht hat, daß die Tiere imstande sind, unabhängig von der Nahrungsqualität Zucker zu bilden, und zwar geschieht das in der Leber. 8 Jahre später fand er, daß in der Leber eine Substanz existiert, welche sich zum Zucker umbildet und wegen ihrer Eigenschaften Glykogen genannt wurde. Es folgte dann die Periode des fleißigen Suchens nach den Quellen des Glykogens, Art der Bildung sowie nach Faktoren, die seine Existenz beeinflussen. Insbesondere fruchtbar auf die Forschung des Glykogens wirkte die Einführung der *Bests*chen Methode. Das Studium über das Verhalten des Glykogens bei verschiedenen Erkrankungen wurde erst in letzter Zeit in Angriff genommen. Einen großen Impuls zu den Studien in dieser Richtung hat die Arbeit von *Meixner* über Glykogen der Leber bei verschiedenen Todesarten gegeben. Die große Unbeständigkeit dieses Stoffes und die daraus sich erklärenden zahlreichen negativen Befunde dürften wahrscheinlich zu diesen Studien nicht aufgemuntert haben.

Wenn wir kurz die bisherigen Tatsachen über Glykogenbefunde bei den Krankheiten zusammenfassen, so müssen wir feststellen, daß die älteren Autoren nur von negativen Befunden sprechen.

Schon *Claude Bernard* hatte die Ansicht ausgesprochen, daß nur in der Leber eines gesunden Menschen der volle Zuckergehalt zu finden sei; bei Individuen hingegen, die an Krankheiten zugrunde gegangen waren, vermißte er ihn. Später haben auch *Fochier* und *Colrat* bei totgeborenen Kindern, die einer Krankheit erlegen sind, niemals Zucker gefunden. Ebenso konnte *Lacassagne* und *Martin* bei ihren Untersuchungen an 200 Leichen bei Individuen, die eine Krankheit durchgemacht haben, Glykogen nicht nachweisen. *Meixner* hat bei Kindern wechselnde Befunde erhalten. Bei Kindern, die an Darmerkrankungen und Pneumonien gelitten haben, fand er kein Glykogen, ebenso nicht bei Kindern mit erschöpfenden Krankheiten, wie Tuberkulose, Sepsis, Pyämie. Nach *Meixner* setzen alle fieberhaften Erkrankungen den Glykogengehalt wegen mangelhafter Ernährung, die mit einer relativen Steigerung des Stoffwechsels verbunden ist, wesentlich herab.

Sjövall fand bei 2 Fällen von Darmkatarrhen Glykogen, dagegen nicht bei 3 anderen, die chronisch waren oder mit Atrophie einhergingen; ebensowenig bei kongenitaler Syphilis.

Rosenberg hat bei 8 Fällen von chronischen Verdauungsstörungen sowie Atrophien der Säuglinge 6 mal überhaupt kein Glykogen nachweisen können, 2 mal nur ganz minimale Spuren.

Am besten ist noch die *Morphologie* der Glykogenablagerungen bekannt und studiert. Die meisten Autoren schreiben dem Glykogen in der lebenden Zelle keine bestimmte Form zu. Nach *Ehrlich* soll es diffus im Protoplasma gelöst sein, insbesondere in der Leber. Auch nach *Lubarsch* ist die Verteilung des Glykogens in den Zellen diffus, ausgenommen in den Leukocyten. *Gierke* läßt für die Leber die körnige Glykogenablagerung zu. Nach den Untersuchungen von *Arnold* findet sich das Glykogen in der Leber sowohl in diffuser als auch in strukturierter Form. Eine diffuse Verteilung des Glykogens innerhalb der Zellen intra vitam hält *Arnold* für fraglich.

In meinen Fällen fand ich das Glykogen, besonders wo es ziemlich reichlich war, immer in diffuser Form. Nur dort, wo geringe Mengen vorhanden waren, konnte man von granulaartiger Verteilung sprechen. Das Glykogen findet sich nicht nur im Protoplasma, sondern auch im Kern der Zellen, was *Meixner* schon 1906 beschrieben hat. Er betont aber deutlich, daß er bei Föten, Neugeborenen und Säuglingen niemals glykogenhaltige Kerne gefunden habe. Auch in meinem Material hatte ich keinen solchen Fall.

Was die *Verteilung des Glykogens im Acinus* betrifft, so unterscheidet man hier ähnlich wie bei der Verfettung eine zentrale, periphere und diffuse Form. Die zentrale Form fand ich nur in 2 Fällen: in einem Fall von Septikämie und in einem Fall von Enterocolitis acuta. Die periphere Form fand sich dagegen bei meinen Fällen sehr oft, und zwar bei akuten Enterocolitiden, akuter Dysenterie, Scarlatina, tuberkulösen Prozessen sowie Lues congenita. In allen übrigen positiven Fällen war das Glykogen diffus in den Acini verteilt. Bei einem Fall von Meningitis purulenta, kombiniert mit Tuberkulose, war die Glykogenverteilung zentral und peripher.

Das Glykogen findet sich nur in Leberzellen, solange sie leben. Denn nach *Lubarsch* ist Glykogenbildung und Glykogenabbau eine Funktion der Zelle. Postmortal aber kann das Glykogen unter dem Einfluß zahlreicher noch wenig ergründeter Faktoren auch extracellulär liegen, und zwar ausgeschwemmt in die Capillaren und das periportale Bindegewebe. Bei 10 Fällen war diese extracelluläre Lage zu beobachten. Es waren meistens akute Darmerkrankungen neben wenigen anderen Fällen, wie Vitium cordis, Partus praematurus, die höchstens 23 Stunden nach dem Tode sezirt wurden. Daß daran aber nicht die verspätete Sektion schuld war, bewiesen andere Fälle, wo die Sektion

30 Stunden nach dem Tode gemacht wurde und trotzdem Glykogen intracellulär nachgewiesen werden konnte. Es müssen also noch irgendwelche andere Faktoren mitspielen, die die extracelluläre Lage des Glykogens bedingen. Extracelluläres Glykogen wurde von zahlreichen Forschern gesehen. Im Jahre 1892 hat von *Saake* in der Leber mehrerer Tierarten Glykogen außerhalb der Leberzellen in den intraacinären Capillaren wie in den interacinären Blutgefäßen angetroffen. Die gleiche Beobachtung hat *Arnold* an Menschenmaterial gemacht, die von *Rosenberg* bestätigt wurde. Unter pathologischen Verhältnissen haben extracelluläre Lage des Glykogens *Langhans* und *Lubarsch* am häufigsten beobachtet. Was die Ursache dieser Erscheinung anbelangt, so wurden darüber verschiedene Ansichten ausgesprochen. *Meixner* meint, daß das Glykogen schon unter gewöhnlichen physiologischen Verhältnissen aus den Zellen heraustrete, um unter Mitwirkung des Fermentes der Lymphe und des Blutes abgebaut zu werden. *Sjövalls* Versuche an Kaninchen haben gezeigt, daß auf die extracelluläre Lage des Glykogens besonders die Temperatur einen großen Einfluß habe. Er hat beobachtet, daß intracelluläres Glykogen nach 12stündigem Verweilen der Leber bei 35° fast gänzlich extracellulär gelagert erscheint. Er nimmt eine Zellschädigung an, die eine Diffusion des Glykogens aus den Zellen bewirkt. Auch *Miyauchi* sagt, daß nach dem Tode eine allmählich stärker werdende Schädigung der Zelle eintrete, die die Bindung des Glykogens an die Zellbestandteile lockert und seinen Zellaustritt bewirkt.

Was die *Reichlichkeit* der Glykogenablagerung anbelangt, so hatten manche Fälle reichliche Mengen, die anderen geringere.

Ein Unterschied in der Menge bei den verschiedenen Erkrankungen, die meinen Fällen zugrunde lagen, konnte ich im allgemeinen nicht finden, insofern als ich bei meinen positiven Fällen nicht die Überzeugung gewinnen konnte, daß bei gewissen Erkrankungen in der Leber ein größerer Glykogengehalt zu finden war als bei anderen. Es handelte sich dabei meistens um Fälle von akuter Enterocolitis, Pneumonie, Meningitis suppurativa, Septikämie, Furunkulose, Tuberkulose, Lues congenita, Scarlatina, Vitium cordis und um Fälle von Früh- bzw. Neugeborenen, die verschiedene Mengen von Glykogen zeigten. Daß sich fast bei der Hälfte der Fälle überhaupt kein Glykogen fand, bei der anderen Hälfte verschiedene Glykogenmengen bei den gleichen Krankheiten nachweisen ließen, ist vielleicht nicht verwunderlich, wenn man in Betracht zieht, daß schon unter physiologischen Verhältnissen der Glykogengehalt der Leber beim gesunden Menschen je nach Ernährung und vorausgegangener Arbeit recht verschieden ist. Und wenn sich dazu noch verschiedene Momente der Krankheit sowie auch ungleiche post-mortale Einflüsse zugesellen, wird das Bild sehr mannigfaltig. Für die

Erklärung der Tatsache, daß man unter normalen und krankhaften Verhältnissen Glykogen nachweisen kann, sind nach *Lubarsch* zwei Momente maßgebend: zunächst das Erhaltenbleiben der Lebensfähigkeit der Zelle und augenscheinlich auch die Art ihrer Lebenstätigkeit; in vielen, aber nicht in allen Fällen auch noch besondere Verhältnisse der Blut- und Säfteversorgung und der Blut- und Säfteströmung.

Für die Glykogenbefunde ist außerdem die Funktion des Pankreas wichtig, da wir aus dem Experimente wissen, daß, wenn man dem Tier das Pankreas exstirpiert, also seine Tätigkeit vollkommen ausschaltet, aus der Leber sämtliches Glykogen in kürzester Zeit verschwindet und gleichzeitig die Leberzelle für immer ihre Tätigkeit, Glykogen zu synthetisieren, eingebüßt hat.

Glykogen im intrauterinen Leben.

Daß viele Zellen im embryonalen Leben stark glykogenhaltig sind und daß bei den wirbellosen und den niederen Tieren in vielen Organen reichlich Glykogen nachgewiesen werden kann, diese Tatsache hat manche Forscher verleitet, den Glykogengehalt als Charakteristicum der embryonalen Zellen anzusehen. *Fischera* spricht hier von einem biogenetischen Grundgesetze. *Lubarsch* und *Gierke* wiesen diese Ansicht als unbegründet zurück, da manche Zellen nur embryonal glykogenhaltig sind, während andere weder embryonal noch extrauterin Glykogen enthalten. Was die Leber anbelangt, so hat in ihr *Lubarsch* schon im dritten Fötalmonat spärliche Mengen von Glykogen nachgewiesen, *Claude Bernard* konnte es erst von der Mitte des fötalen Lebens nachweisen. Bei den *Meixnerschen* Befunden enthielt die Leber totgeborener Kinder entweder Spuren von Glykogen oder war ganz frei davon. Reichlich glykogenhaltig waren nur diejenigen Fälle, die nach der Geburt auf gewaltsame Weise den Tod gefunden haben. Bei allen meinen Fällen, die als Frühgeburt oder schon ausgetragen aber tot auf die Welt kamen, fand sich das Glykogen meistens sehr reichlich und diffus. Nur bei einem Foetus lueticus war es in der Peripherie der Acini lokalisiert und bei einem neugeborenen Kinde, das einen Tag lebte, und wegen Ruptura tentorii cerebelli zugrunde ging, war der Befund negativ. Vielleicht ist der Grund für das Fehlen des Glykogens in diesem Falle darin zu suchen, daß das Kind erst 34 Stunden post mortem sezirt wurde.

Glykogen bei einzelnen Krankheiten.

Das Glykogen fand ich bei Darmerkrankungen meistens bei Fällen von akuter Enterocolitis, und zwar solchen ohne Komplikation und solchen mit Bronchopneumonie. Es läßt sich in diesen Fällen in der Peripherie der Acini nachweisen. Nur in einem Falle war es diffus, in einem anderen zentral lokalisiert. Auch in einem Falle von Enteritis

chronica desquamativa fand ich es in der Peripherie des Acinus und in einem Falle von Enteritis chronica recrudescens diffus verbreitet. Bei allen atrophischen Fällen, wo das Fett verschwunden war, war auch das Glykogen negativ.

In einem akuten Falle von Dysenterie war Glykogen sehr reichlich in der Peripherie des Acinus zu finden, in einem Falle mit chronischem Verlauf fehlte es.

In den untersuchten Fällen von Erkrankungen des Respirationstraktes, wie Bronchiolitis und Bronchopneumonie, ward die Leber frei von Glykogen, ebenso in einem Falle von Pneumonie nach Masern. In einem zweiten Falle von Pneumonie nach Masern war dagegen Glykogen ziemlich reichlich nachweisbar. Die Masernpneumonien zeigten also, ähnlich wie bei Fett und Eisenbefunden, auch bei Glykogenbefunden ein differentes Verhalten gegenüber den gewöhnlichen Bronchopneumonien.

Bei Meningitis purulenta e bronchopneumonia war Glykogen in 2 Fällen ziemlich stark positiv, und zwar in einem Falle im Zentrum und in der Peripherie des Acinus, im zweiten Falle diffus. In 3 anderen Fällen war der Befund negativ. In einem Falle von Meningitis suppurativa bei Pyämie war Glykogen sehr reichlich und diffus nachweisbar. Sonst war bei pyämischen Prozessen meiner Untersuchungsreihe die Leber frei von Glykogen. Schwach positiv war der Befund von Glykogen bei einem Fall von Furunkulose und bei einem Fall von Scharlach.

Bei den untersuchten Fällen von Lues congenita zeigte ein Fall Glykogen in mittelmäßiger Menge, und zwar in der Peripherie der Acini, während zwei andere Fälle frei von Glykogen waren. Bei Tuberkulose war die Leber in akuten Fällen meistens stark glykogenhaltig, nur in einem Falle war sie negativ. Ebenso negativ war sie in einem Falle von subakuter und chronischer Tuberkulose. Das Glykogen fand sich in den positiven Fällen von Tuberkulose meistens diffus im Acinus, nur in einem Falle war die Peripherie ergriffen. Der positive Befund von Glykogen bei Tuberkulose würde übereinstimmen mit den experimentellen Untersuchungen von *Pflüger*, wonach verhältnismäßig viel Glykogen in der Leber von Hungertieren oft längere Zeit bleiben kann und die Leber wahrscheinlich bei vollkommener Entziehung der Nahrung bis zum Hungertode das Glykogen zu bilden fortfährt. In 2 Fällen von Vitium cordis war die Leber glykogenhaltig, in 2 Fällen von Leucaemia myeloides hingegen negativ.

Im allgemeinen sehen wir also, daß man bei manchen Krankheiten, wie akuter Enterocolitis, Tuberkulose, Meningitis suppurativa, sowie bei exanthematischen Krankheiten und Herzkrankheiten sehr oft Glykogen in der Leber findet, bei anderen, wie pyämischen Prozessen, Pneumonien, atrophischen Enterocolitiden, chronischer Dysenterie, myeloischer Leuk-

ämie jedoch nicht. Obwohl alle Autoren darin übereinstimmen, daß das Glykogen nach dem Tode mehr oder minder schnell infolge Weiterwirkung des diastatischen Fermentes in Zucker übergeführt wird, wissen wir nach den Erfahrungen von *Seegen* und *Kratschmer* sowie *Rosenberg*, daß das Glykogen der Leber erst lange Zeit, nachdem es aus dem Körper entfernt ist, im allgemeinen nach 48 Stunden, eine wesentliche Abnahme erfährt. Bei Fällen also, die bis zu dieser Zeit seziert wurden, kann deshalb der negative Befund verwertet werden. Alle meine Fälle wurden innerhalb dieser Zeit seziert, deshalb können auch die Befunde statistisch verwertet werden. Es muß also die Glykogenmenge besonders zu Lebzeiten großen Schwankungen unterliegen, was schon früher bemerkt wurde. Die Glykogenbildung bildet einen Teil der Funktion der Leberzellen. Entsprechend der Änderung des Funktionszustandes der Zellen kann sich daher auch der Glykogengehalt ändern. *Gierke* gibt folgende Ursachen gröberer Störungen im Glykogengehalt an: 1. Ernährung, 2. gewisse pathologische Störungen, so Kreislaufstörungen, Entzündungen, toxische Einflüsse, blastomatöses Wachstum. Im allgemeinen handelt es sich um eine Kombination verschiedener Faktoren und diese auseinanderzuhalten ist in manchen Fällen ziemlich schwer.

Beziehungen zwischen Fett, Eisen und Glykogen.

Diese Frage wurde verschieden beantwortet. *Rosenfeld* hat bekanntlich von Antagonismus zwischen Fett- und Glykogenablagerung gesprochen und auch *Botazzi* hat einen solchen in der Leber von Sclachiern konstatiert, indem er bei Hunger Abnahme des Glykogens und Zunahme des Fettes gesehen hat. Schon im Jahre 1903 hat *Lubarsch* darauf hingewiesen, daß die Anschauung vom Antagonismus kaum für die Leber paßt, und später hat er in der Leber von Winterfröschen und Hungerkaninchen Fettschwund zusammen mit Glykogenverarmung gesehen. *Gierke* hat auch in seinen Untersuchungen über Fett- und Glykogenablagerungen gezeigt, daß eine auffällige Parallelität in der Ablagerung beider Stoffe bestehe. Auch in meinen Fällen war die Leber, wenn sie fettfrei war, fast immer auch frei von Glykogen, doch fand ich auch Lebern mit starkem Fettgehalt, die auch Glykogen nachweisen ließen. Von einem Antagonismus zwischen Fett- und Glykogengehalt der Leber kann demnach auch auf Grund meiner Untersuchungen nicht gesprochen werden.

Rosenfeld hat den Gedanken ausgesprochen, daß wir auch in Leberzellen mit starker Pigmentablagerung Glykogen vermissen müßten. Aus den Untersuchungen von *Schwartz*, *Authen*, *Klein* und *Hauptmann*, unter Leitung von *Alexander Schmidt* in Dorpat in den Jahren 1888—90, geht hingegen hervor, daß die Aufnahme und Verarbeitung bzw. Zersetzung des Hämoglobins durch die Milz- und Leberzellen nur bei

Gegenwart von Glykogen oder Traubenzucker stattfindet. Danach würde also das Glykogen die Hämosiderose der Leber unterstützen. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen zeigten, daß auch in Fällen mit starker Hämosiderose der Leberzellen Glykogen darin nicht vermißt wurde, die Zellen gewisse Mengen von Glykogen nachweisen ließen. Da in vielen meiner Fälle bei negativem Glykogenbefund Eisen nachweisbar war, andererseits bei Fehlen von Eisen Glykogen gefunden wurde, kann ich mich weder der Ansicht von *Rosenfeld*, noch der Ansicht der Schule von Dorpat anschließen.

IV. Veränderungen im periportalen Bindegewebe.

Die Veränderungen im periportalen Bindegewebe waren in vielen Fällen charakterisiert durch mehr oder minder stark ausgebildete Infiltrate im Sinne der sogenannten unspezifischen Lymphome, die bei manchen Autoren speziell bei Infektionskrankheiten gesehen wurden. Schon 1861 hat *E. Wagner* bei Masern und Typhus runde, zum Teil unregelmäßige Infiltrate von Rundzellen im periportalen Bindegewebe gefunden. Später hat *Arnold* meistens um die Gallengänge herum Anhäufungen von rundlichen Zellen bei Kindern nachgewiesen, die sich durch ihre ziemlich deutliche Begrenzung und rundliche Form ausgezeichnet haben. Er hat sie bei plötzlich gestorbenen Kindern bei Morbilli, Scarlatina und einigen Fällen von Diphtherie des Kehlkopfes gesehen. Auf der deutschen pathologischen Tagung 1890 hat *Lubarsch* im Anschluß an das Referat von *v. Hansemann* über anatomische Befunde bei Skorbut darauf aufmerksam gemacht, daß solche einzellige Infiltrate, die *v. Hansemann* bei Skorbut gesehen hat, fast bei allen Infektionskrankheiten vorkommen. Auch *Markuse*, der sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat, kommt zu dem Ergebnis, daß man ausgedehnte Infiltrate im periportalen Bindegewebe häufig bei Diphtherie und Scharlach, seltener bei Masern, Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten nachweisen kann. *Kuczynski* fand lymphfollikelartige Wucherungen im periportal Gewebe unter dem Einfluß von Lues und Salvarsan sowie Malaria. In letzter Zeit beschrieb *Mestitz* bei Typhus und Paratyphus im periportal Bindegewebe rundzellige Infiltration von verschiedener Ausdehnung.

Es ist bekannt, daß schon normalerweise das periportale Bindegewebe von vereinzelten Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten durchsetzt ist, und zwar ist diese Infiltration im Kindesalter stärker ausgesprochen als bei Erwachsenen. Nach meinen Untersuchungen werden diese kleinen und normalen Infiltrate bei manchen Erkrankungen größer und zahlreicher und liegen meistens um die Gallengänge sowie die Pfortaderäste. In den am stärksten veränderten Fällen ist das ganze periportale Bindegewebe infiltriert. Die Infiltrate sind ge-

wöhnlich nicht scharf abgegrenzt, sondern haben einen mehr diffusen Charakter. Sie setzen sich zusammen aus kleineren oder größeren runden Zellen vom Typus der Lymphocyten, außerdem bei reichlicheren Anhäufungen aus Leukocyten, zwischen welchen sich auch Eosinophile, dann Plasmazellen und hier und da auch Fibroblasten finden. Ausgedehnte Infiltrate fand ich bei vielen Fällen von Lues congenita, Tuberkulose, Pyämie, Septicämie, Ruptura tentorii cerebelli und Enterocolitis acuta sowie chronica. Weniger ausgedehnt waren sie in Fällen von Decapitatio, Enterocolitis acuta und chronica, Dysenteria chronica, Meningitis purulenta, Scarlatina. Unter den untersuchten Darmerkrankungen sah ich im allgemeinen ausgedehnte Infiltrate bei Fällen, die akut mit Atrophie verliefen oder längere Zeit dauerten. Regelmäßig war dieser Befund nicht, ich sah vereinzelte Fälle, wo auch kleine und wenige Infiltrate das Bild beherrschten. Bei Pneumonie waren fast immer die Infiltrate klein und spärlich. Ausnahmen davon bildeten nur Fälle nach Masern, wo sie größer waren, und Fälle von Meningitis purulenta e bronchopneumonia, wo sie meistens ausgedehnt waren. Bei septischen Prozessen waren sie stark ausgesprochen. Bei Furunkulose war in Übereinstimmung mit den Befunden von *Markuse* die Infiltration geringgradig. Bei Lues congenita war das periportale Bindegewebe meistens sehr stark von Infiltraten durchsetzt. Bei Tuberkulose waren die Infiltrate vorwiegend klein, nur bei 3 Fällen waren sie größer und reichlicher. Bei Früh- und Neugeborenen fand ich das periportale Bindegewebe geringgradig infiltriert. Ausnahmen bildete nur Fälle, wo der Tod plötzlich oder auf gewaltsame Weise zustande gekommen war, wo auf schon *Arnold* aufmerksam gemacht hatte.

Eosinophile Leukocyten und Plasmazellen waren bei Fällen von Septikämie, Lues congenita, Ruptura tentorii cerebelli und Decapitatio nachweisbar.

Was die *Genese* dieser Infiltrate im periportalen Bindegewebe betrifft, so betrachten die meisten Autoren, die darin nur lymphocytäre Elemente nachweisen konnten, sie als Ausdruck einer Hyperplasie der schon normalerweise in der Leber vorhandenen lymphocytären Elemente. *Kuczynski* ist geneigt, die Wucherung dieser lymphocytären Elemente als eine kompensatorische Leistung des „latenten Milzapparates“ der Leber infolge mangelhafter Funktion der Milz anzusehen. Da ich in den von mir untersuchten Fällen vielfach aber auch eosinophile Zellen sowie Plasmazellen und Fibroblasten fand, möchte ich glauben, daß es sich in diesen Fällen bei den Infiltraten nicht mehr um normale Befunde handelte, noch auch um eine einfache Hyperplasie der normal vorhandenen Herde, sondern um eine Veränderung entzündlicher Natur unter dem Einflusse der Noxen im Gefolge bestimmter Erkrankungen.

Diese Anschauung kann meiner Überzeugung nach um so weniger auf Widerspruch stoßen, als ähnliche entzündliche Herde unter dem Einfluß der gleichen Erkrankung auch in anderen Organen gefunden werden können. Bemerkenswert erscheinen mir in dieser Hinsicht besonders die Befunde bei gewissen Infektionskrankheiten, insbesondere bei Scharlach, auf die in letzter Zeit auch *Materna* hingewiesen hat.

Zusammenfassend ergaben demnach meine Untersuchungen der Leber von Früh- und Neugeborenen sowie Kindern bei verschiedenen Erkrankungen folgendes:

	Krankheit	Fett
1	Früh- und Neugeborene	Wenig, kleintropfig, diffusocellulär, gleichmäßig diffus im Acinus
2	Akute Enterocolitis ohne Atrophie	Reichlich, klein- bis großtropfig, diffusocellulär oder marginal, gleichmäßig diffus in den Acini
3	Enterocolitis mit Atrophie	Kein oder wenig, kleintropfig, ungleichmäßig diffus in den Acini
4	Akute Dysenterie	Wenig, kleintropfig, diffus in den Acini
5	Chronische Dysenterie	Kein
6	Bronchiolitis und Bronchopneumonie	Wenig, kleintropfig, inselförmig, zum Teil gleichmäßig diffus in den Acini
7	Bronchopneumonie nach Masern	Ziemlich reichlich, klein- bis mittelgroßtropfig, zentral, z. T. zentral und peripher in den Acini
8	Meningitis purulenta e pneumonia	Reichlich, klein- bis großtropfig, diffusocellulär, z. T. marginal, ungleichmäßig diffus in den Acini
9	Scarlatina	Ziemlich reichlich, kleintropfig, zentral, z. T. peripher in den Acini
10	Septische Prozesse	Wenig, kleinst- bis kleintropfig, diffus in den Acini
11	Lues congenita	Wenig, kleintropfig, diffus in den Acini
12	Tuberkulose	Reichlich, klein- bis großtropfig, diffus, z. T. auch peripher in den Acini
13	Vitium cordis	Ziemlich reichlich, klein- bis großtropfig, zentral in den Acini und intermediär

Literaturverzeichnis.

Albrecht, E., Lubarsch-Ostertag, Ergebn. **11**, H. 2, S. 1123. 1907. — *Arnold*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **82**, 377. 1880. — *Aschoff*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **8**, 861. 1897. — *Aron und Gralka*, Handbuch der Biochemie von Oppenheimer, 2. Aufl. **1**, 1. Jena 1923. — *Biondi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **18**, 174. 1895. — *Devaux*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**, 596. 1907. — *Dietrich, A.*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. **13**, H. 2, S. 283. 1910. — *Dubois*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**, 481. 1922. — *Eppinger*, Spez. Pathologie und Therapie von Kraus-Brugsch **6**, H. 2. 1923. Wien-Berlin. — *Eppinger und Ranzi*, Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — *Ernst*, Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand **3**, H. 1. Leipzig 1915. — *Filia, Gazz. osp.* **32**, 1310. 1912. — *Fichera*, Beitr. z. pathol. Anat.

Eisen	Glykogen	Veränderungen im periport. Bindegewebe
Wenig in den Endothelzellen um das periportale Bindegewebe und im periportalen Bindegewebe	Reichlich, diffus in den Acini	Spärliche Rundzellen
Kein oder wenig diffus in den Sternzellen und sideroferen Zellen	In vielen Fällen wenig in der Peripherie d. Acini	Spärliche Rundzellen
Reichlich in den Sternzellen, sideroferen Zellen, Leberzellen und im periportalen Bindegewebe	Meistens negativ	Ziemlich große Infiltrate, auch mit Plasmazellen
Kein	Reichlich in der Peripherie der Acini	Mittelgroße Infiltrate
Reichlich in den Sternzellen, Leberzellen und im periportalen Bindegewebe	Kein	Mittelgroße Infiltrate
Kein	Kein	Spärliche Rundzellen
Wenig in den Sternzellen oder Sternzellen, Leberzellen und im periportalen Bindegewebe oder nur in den Leberzellen	Manchmal zieml. reichlich	Mittelgroße Infiltrate
Kein oder nur wenig in den Sternzellen	Manchmal zieml. reichl., diffus in den Acini	Mittelgroße Infiltrate
Wenig in den Sternzellen	Wenig, in der Peripherie der Acini	Mittelgroße Infiltrate
Wenig in den Sternzellen	Kein	Ziemlich große Infiltrate, vielfach mit eosinophilen und Plasmazellen
Wenig in den Sternzellen oder auch in den Leberzellen und im periportalen Bindegewebe	Fast kein	Große Infiltrate mit eosinophilen und in vielen Fällen mit Plasmazellen
Meistens kein	In vielen Fällen reichl., diffus in den Acini	Meistens kleine Infiltrate
Kein oder wenig in den Sternzellen	Ziemlich reichlich, diffus in den Acini	Spärliche Rundzellen

u. z. allg. Pathol. **36**, 273. 1904. — *Fischer, W.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **208**, 1. 1912. — *Gierke*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**, 502. 1905. — *Helly*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**, 462. 1911. — *Helly*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, 1. 1915. — *Huebschmann*, Verhandl. d. pathol. Ges. **18**, 216. 1921. — *Hueck*, Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand **3**, H. 2. S. 298. Leipzig 1921. — *Hunter*, Lancet 1892, Nov.-Dez.-Heft. — *Kawamura*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**, 469. 1912. — *Klestadt*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. **15**, H. 2, S. 349. 1912. — *Koch, G.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**, 88. 1907. — *Kraus und Sternberg*, Zentralbl. f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **32**, 903. 1902. — *Kuczynski*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**, 315. 1919. — *Lepehne*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**, 55. 1918. — *Lepehne*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**, 163. 1919. — *Lewis*, Handbuch der Entwicklungsgeschichte von Keibel-Mall **2**, 391. 1911 Leipzig. — *Lindemann, W.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **8**, 465. 1897. — *Lindemann, W.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **25**, 392. 1899. — *Lubarsch*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**, 242. 1921. — *Lubarsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**, 188. 1906. — *Markuse*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **160**, 186. 1900. — *Materna*, Med. Klinik 1924, Nr. 5, S. 163. — *Meixner*, Beitr. z. gerichtl. Med. **1**. 1911. — *Mestitz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**. 1923. — *Milner*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**, 475. 1903. — *Miyachi*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**, 447. 1916. — *Naunyn und Minkowsky*, Arch. f. exp. Med. u. Pharmakol. **21**. 1886. — *Oberndorfer*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. **19**, H. 2, S. 47. 1921. — *Okuneff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**. 1923. — *Pflüger*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **91**, 119. 1902. — *Platen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **74**, 268. 1878. — *Posselt*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. **16**, H. 2, S. 719. 1915. — *Quincke*, Arch. f. klin. Med. **25**, 1880 und **27**. 1881. — *Rosenberg*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**, 284. 1910. — *Rössle*, Verhandl. d. pathol. Ges. **11**, 17. 1907. — *Rössle*, Verhandl. d. pathol. Ges. **10**, 157. 1906. — *Rothschild*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, 227. 1915. — *Sjövall*, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **43**. 1912. — *Salvioli und Sacchetto*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 111. 1923. — *Schmidt, M. B.*, Verhandl. d. pathol. Ges. **15**, 91. 1912. — *Schmidt, M. B.*, Verhandl. d. pathol. Ges. **17**, 156. 1914. — *Statkewitsch*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **33**. 1894. — *Steiner und Neureuter*, Jahrb. f. Kinderheilk. **7**, H. 3. 1865. — *Stephani*, Jahrb. f. Kinderheilk. **101**. 1923. — *Strasser*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, 248. 1922. — *Thiemich*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **20**, 179. 1896. — *Traina*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**, 1. 1904. — *Wagner, E.*, Arch. d. Heilkunde **2**, 103. 1861. — *Wohlgemut und Fukushima*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**, 249. 1914.