

(Aus dem Institut für Geschwulstbehandlung und der propädeutischen chirurgischen Klinik der I. Moskauer Staatsuniversität. — Vorstand: Prof. P. A. Herzen.)

## Über die biliäre Cirrhose und ihre Beziehung zu sonstigen Formen der Lebercirrhose.

Von

Professor S. M. Zypkin,  
Konsultant des Instituts und der Klinik.

(Eingegangen am 9. Juni 1926.)

Die Frage über die Entstehungsweise der biliären Lebercirrhose ist allerdings Gegenstand klinischer und experimenteller Forschungen gewesen. Nichtsdestoweniger mögen die Fälle von besonders andauerndem Choledochusverschluß, welche ich zu beobachten und pathologisch anatomisch zu untersuchen Gelegenheit hatte, meinen Entschluß rechtfertigen auf diese Frage hier einzugehen. Dabei bietet sich mir auch die Möglichkeit auf die Beziehungen der biliären Lebercirrhose zu der hypertrophischen Lebercirrhose *Hanots* hinzuweisen und die Grundsätze, welche meines Erachtens als Grundlage der Einteilung der Lebercirrhosen dienen müßten, auseinandersetzen.

Die Mehrzahl der Forscher ist zum Schluß gelangt, daß die infolge von Choledochusverschluß sich entwickelnden Leberveränderungen in Wucherungen des interlobulären Bindegewebes, Vermehrung der Gallengänge und Entwicklung nekrotischer Herde im Leberparenchym bestehen. Fast alle Untersucher haben die Entstehung nekrotischer Herde in der Leber bei Choledochusverschluß, wie auch bei Unterbindung desselben im Tierversuch, beobachtet. Als erster hat *Charcot* die Vermutung ausgesprochen, daß die erwähnten Herde durch direkte Wirkung der Galle, welche bei Zerreißung der Gallencapillaren in unmittelbare Berührung mit den Leberzellen gelangt und sie abtötet, zustande kommen. Als zweiten Grund für die Entstehung der nekrotischen Herde nehmen *Charcot* und *Gombault* den Druck, welcher von den wuchernden Bindegewebe auf die Zellen ausgeht an. Die Untersuchungen *Eppingers* haben gezeigt, daß die kleinsten Gallengänge bald nach Unterbindung des Ductus choledochus sich stark erweitern, wobei viele von ihnen zerreißen. Dasselbe hat *Jagic* bei Menschen beobachtet.

*Fod* und *Salvioli* erklären das Entstehen der Nekrosen ausschließlich durch die Steigerung des Druckes in den Gallenkapillaren ohne deren Zerreißung. *Starling*, der an Hunden experimentierte, bei welchen er den Ductus choledochus unterband, hat bei denselben starke Erweiterung der Gallenkapillaren beobachtet; es gelang ihm aber niemals, Zerreißungen aufzufinden. *Beloussoff* erkennt die Wirkung beider Umstände auf die Entwicklung der nekrotischen Veränderungen in den Leberzellen an. *Steinhaus* ist zu dem Schlusse gelangt, daß die nekrotischen Herde in der Leber bei Choledochusverschluß als die zunächst auftretende Reaktion anzusehen seien und daß je länger der erwähnte Choledochusverschluß dauere, desto mehr die Zahl und die Größe der erwähnten Herde zunehmen. *Ruppert* bestätigt dagegen, daß bei länger dauernder Gallenstauung die nekrotischen Herde verschwinden und daß die Stärke der nekrotischen Veränderungen keineswegs von der Dauer des Choledochusverschlusses abhänge, sondern eher nach der Menge der Galle, die bei der betreffenden Tierart abgesondert wird, festgestellt werden könne. Zu demselben Schlusse sind auch *Pick* und *Janowsky* gelangt. *Pick* beobachtete bedeutsame Verminderung der Menge und des Umfanges der nekrotischen Herde schon 7 Tage nach der Unterbindung.

Die Beobachtungen im Tierversuch weisen darauf hin, daß Tiere, die geringere Gallenmengen ausscheiden, viel leichter die Unterbindung des Ductus choledochus vertragen. So, z. B. Meerschweinchen, die täglich 175,8 g Galle pro Kilo Gewicht ausscheiden, und Kaninchen, die 136,8 g pro Kilo liefern, sehr bald nach der Unterbindung zugrunde gehen, wobei in der Leber bedeutende anatomische Veränderungen insbesondere eine große Zahl nekrotischer Herde, festgestellt werden könnten. Bei Hunden aber, die täglich nur 20 g Galle pro Kilo, und Katzen, die 14,5 g pro Kilo absondern, hat die Mehrzahl der Forscher gänzliche Abwesenheit der nekrotischen Herde festgestellt. In diesen Fällen bestehen die anatomischen Veränderungen nur in Erweiterung und Verdickung der Wände der größeren Gallengänge und der Gallenblase. Was die Leberzellen anbetrifft, so bleiben dieselben entweder gänzlich unverändert, oder sie atrophieren infolge des Druckes, der auf sie von den erweiterten Gallengängen ausgeübt wird, in den Randteilen der Läppchen. Die Wucherung des interlobulären Bindegewebes ist sehr schwach ausgesprochen. Erwähnt sei noch, daß Hunde und Katzen nach Unterbindung des Ductus choledochus viel länger am Leben bleiben, als Meerschweinchen und Kaninchen, die nicht selten nach einigen Tagen zugrunde gehen und jedenfalls nie länger als 2 Wochen leben bleiben.

Wenn wir hinsichtlich der nekrotischen Herde keinen Parallelismus zwischen ihrer Zahl und der Dauer des Choledochusverschlusses feststellen können, sondern, wie früher erwähnt, eher ein umgekehrtes Verhältnis zwischen ihnen annehmen müssen, so gilt dasselbe nicht für die Bindegewebswucherung. Je länger der Choledochusverschluß dauert, desto stärker wuchert das Bindegewebe. Gewöhnlich handelt es sich anfangs um Wucherung des interlobulären Bindegewebes. Allmählich dringt dasselbe in die Läppchen ein, indem es sich zwischen den Leberzellbalken verteilt, aber nur selten die zentralen Venen erreicht.

Hier sei jedoch darauf hingewiesen, daß auch in diesem Falle die Stärke des Vorganges von der Tierart resp. der täglichen Gallenmenge, die bei der betreffenden Tierart abgesondert wird, abhängig sei. So bemerkte *Popoff*, der an Hunden experimentierte, nur unbedeutende Wucherung des interlobulären Bindegewebes und gänzliche Abwesenheit der nekrotischen Herde.

*Salvioli* und *Fod* behaupten, daß das Bindegewebe sich hauptsächlich in der Umgebung der nekrotischen Herde entwickelt. Derselben Meinung ist auch *Gerhardt*, und *Janowsky* nimmt sogar an, daß der Grad der Bindegewebswucherung von der Menge der nekrotischen Herde abhängig sei. In ihrer Umgebung bildet sich zuerst Rundzelleninfiltration, dann werden die nekrotischen Herde aufgesaugt, indem anfangs zellreiches und später faseriges Bindegewebe sie umringt und in sie eindringt. Diese Anschauung wird scheinbar durch das verschiedene Verhalten der nekrotischen Vorgänge einerseits und der Bindegewebswucherung andererseits bei verschiedener Dauer des Choledochusverschlusses gerechtfertigt. Je länger dieser Verschluß dauert, desto weniger nekrotische Herde finden wir und desto stärker ist die Bindegewebswucherung ausgesprochen.

Eine ganze Reihe von Untersuchern leugnet aber den ursächlichen Zusammenhang zwischen den zwei erwähnten pathologischen Vorgängen. So behauptet *Pick*, daß die Entwicklung der nekrotischen Herde und die Bindegewebswucherung völlig selbständige Vorgänge seien, und daß das neugebildete Bindegewebe sich oft ganz unabhängig von der Lokalisation der nekrotischen Herde verteile.

*Aufrecht* beobachtete Bindegewebswucherungen in Fällen, wo die Leberzellen wohl verändert, aber noch nicht nekrotisiert waren. Die Abhängigkeit der Bindegewebswucherungen von der Bildung der nekrotischen Herde wird auch von *Lahousse* geleugnet. Ebenfalls *Siegenbeck von Heukelom* behauptet, daß die Degeneration der parenchymatösen Zellen und die cirrhotischen Veränderungen voneinander unabhängige Prozesse seien und daß die erstere sich teils primär, teils während der Entwicklung des cirrhotischen Vorganges entwickle. Weder Zelldegeneration noch Nekrose derselben können seiner Meinung nach Bindegewebswucherung hervorrufen. Erwähnt sei noch, daß auch diejenigen, welche die Bindegewebswucherung während der biliären Lebercirrhose von der Nekrosenbildung abhängig machen, gleichzeitig Wucherung von Bindegewebe rings um die Gallengänge anerkennen und die Meinung *Charcots*, daß die Gallenstauung eine auf das interlobuläre Bindegewebe übergehende Entzündung der Gallengänge hervorrufe, wird fast von allen Forschern geteilt.

Berücksichtigt man die Fälle von biliären Lebercirrhose, in welchen bei voller Abwesenheit nekrotischer Veränderungen mehr oder weniger bedeutende, sich ausschließlich um die Gallengänge gruppierende Bindegewebswucherungen festgestellt werden können, so wird man annehmen müssen, daß als wichtigster Ausgangspunkt der Bindegewebswucherung bei der erwähnten Erkrankung nicht die nekrotischen Herde, sondern die Wände der Gallengänge zu betrachten seien.

Die Mehrzahl der Forscher verzeichnet bei biliärer Cirrhose außer den nekrotischen Herden und der Bindegewebswucherung eine Vermehrung der Gallengänge. Die Anzahl der neugebildeten Gänge nimmt mit der Zeit ab, wobei die Ursache dieser Abnahme in ihrer Verödung liegt. *Podwyssozky* dagegen meint, daß sie sich in Leberzellen verwandeln. Die Vermehrung der Gallengänge ist nicht als für die biliäre Cirrhose eigenartig zu betrachten. Sie kann bei jeder Art von Cirrhose mit oder ohne Ikterus gefunden werden.

Es möge nun die Beschreibung der eigenen Fälle folgen.

*Fall 1.* Patientin A. Ars., 33 Jahre alt, ist am 13. II. 1924 in die Klinik aufgenommen.

Sie hat 1921 schon Flecktyphus durchgemacht. Nach Angabe der Kranken ist seither beständig eine Vergrößerung der Milz beobachtet worden. 3 Monate nach dem Typhus Erkrankung an Malaria. 2—3 Monate später (vor  $2\frac{1}{2}$  Jahren) starker Schmerzenanfall in der rechten Rippenrandsgegend mit Ausstrahlung in die Gegend des Schulterblatts. Nach diesem nur mehrere Stunden dauernden Schmerzanfall deutliche Gelbsucht und starkes Hautjucken. Die 3 ersten Schmerzenanfälle folgten ziemlich bald nacheinander mit nur einigen Wochen Zeitabstand. Später wiederholten sie sich seltener (alle 4—5 Monate). In dem Zeitraum zwischen den Anfällen verschwanden Gelbsucht und Hautjucken nicht, auch fühlte die Kranke beständig dumpfe Schmerzen in der rechten Rippenrandsgegend. Der Stuhl war immer farblos und nur während der letzten 6 Monate hatte er zuweilen normale Färbung. In letzterer Zeit traten die Schmerzenanfälle wieder öfter auf. So hat die Kranke während der letzten  $1\frac{1}{2}$  Monate vor der Aufnahme in die Klinik 3 Anfälle durchgemacht.

*Status praetens.* Haut stark gelb gefärbt, stellenweise bronzefarben. Hautjucken. Mundschleimhaut von deutlich gelber Färbung. — *Leber* vergrößert, 5 cm unter dem Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie und 9 cm unter dem Proc. xypoid. fühlbar, härter als gewöhnlich und nicht schmerhaft. — *Milz* vergrößert und von derber Konsistenz. Zunge belegt, keine dyspeptischen Erscheinungen. Eßlust fehlt. Darmfunktion normal. Stuhl von hellgrauer Färbung — *Atmungsorgane o. B.* — *Herz.* Rechte Grenze L. sternalis dex., linke L. mamillaris sin. Herzschläge gedämpft. Puls 68. — *Harn.* Spez. Gewicht 1016. Eiweiß und Zucker negativ. Gmelinsche Reaktion stark positiv. Mikroskopischer Befund: viel Erythrocyten. Regeln seit 5 Monaten nicht erschienen. Temperatur normal.

20. II. *Operation* (Prof. P. A. Herzen): Leber stark vergrößert und von einer großen Anzahl fibröser Stränge durchsetzt. In der Gallenblase ein großer Stein. Ein 2. Stein von Walnußgröße im Ductus choledochus fest fixiert. Um den Ductus choledochus herum zahlreiche nicht lösbare Schwarten. Gallenblase wird entfernt, der Ductus choledochus durch Schnitt eröffnet und der Stein entfernt. Da aber die cirrhotischen Veränderungen der Leber und die bedeutende Milzvergrößerung den Verdacht weckten, daß es sich nicht nur um eine biliäre Cirrhose handle, sondern daß dieselbe auch mit einer Cirrhose von Typus *Hanot* einhergehen könne, wurde die Milz nach Verbinden der Hilusgefäße entfernt. Größe der Milz  $17 \times 11 \times 6$ . Pulpa dunkelrot, hart. Während der ganzen Operationsdauer unaufhörliche parenchymatöse Blutung.

21. II. *Tod* unter Erscheinungen von innerer Blutung.

*Sektion* (H. Koritzky): In der Bauchhöhle etwa 500 ccm flüssigen Blutes. Leber ( $27 \times 19 \times 27 \times 9$ ) hart, von grünlichgelber Färbung. Oberfläche gekörnt. Ductus choledochus durchgängig; Schleimhaut normal.

*Mikroskopische Untersuchung<sup>1)</sup>:*

**Leber.** Ungleichmäßige Vermehrung des interlobulären Bindegewebes. Stellenweise beobachten wir nur eine geringe Verdickung der normalen Glissonschen Kapsel, an anderen Stellen erreichen diese Herde jedoch ungefähr die Größe eines Leberläppchens. Einige Leberläppchen sind beinahe von allen Seiten von dem erwähnten Bindegewebe umringt. An vielen Stellen wird Eindringen des Bindegewebes in die Randläppchenteile beobachtet, welche ihre regelmäßigen Umrisse sowie ihre trabeculäre Zellanordnung verloren haben. Hier und da sind auch im Inneren der Läppchen Bindegewebsherde zu sehen. Diese sind bald von faserigem, bald von zelligen Charakter, wobei letzterer überwiegt. Die Zellherde bestehen hauptsächlich aus Fibroblasten und runden Zellen in verschiedenen Mengenverhältnissen, wobei die runden Zellen stellenweise ziemlich ausgedehnte Anhäufungen bilden. Es fällt auf, daß das Bindegewebe sich hauptsächlich um die zweifellos vermehrten Gallengänge entwickelt. Einige von den erwähnten Gallengängen sind von einer mehr oder weniger umfangreichen Zone faserigen Bindegewebes umringt, die anderen aber (die kleineren) sind in die Masse des zellreichen Bindegewebes eingebettet und können nur mit Mühe von ihr abgegrenzt werden. Letzteres hat seinen Grund darin, daß die meisten Lichtungen der Gallengänge vom abgestoßenen Epithel ausgefüllt sind. Das Fehlen von offenen Lumina der Gallengänge entsteht auch infolge des Drucks, welchen das sie umringende Bindegewebe auf sie ausübt. Das Epithel der Gallengänge ist vollständig zusammengedrückt und verliert infolgedessen die für diese Zellen gewöhnliche Form. Was die Leberläppchen anlangt, so fallen zahlreiche und umfangreiche nekrotische Herde auf. Diese Herde haben weder bestimmte Umrisse noch deutliche Grenzen, weil die sie umgebenden Leberzellen allmählich absterben und sich schwächer färben lassen. Der Kern wird heller und allmählich verwandeln sie sich in kernlose körnige Klumpen, die zu einer dichten Masse ohne jede Spur der gewöhnlichen Balkenanordnung zusammenfließen. Die Mehrzahl der nekrosierten Zellen ist von Galle durchdränkt. In den Gallenkapillaren können an vielen Stellen olivenbraune Klumpen verdichteter Galle von verschiedener Größe gefunden werden. In einigen von den erhaltenen Leberzellen treten Anzeichen von ausgleichender Vergrößerung, welche sich in einer starken Zunahme der Zellen und des Kernes und in einem Chromatinreichtum des letzteren äußert, auf. Einige von den erwähnten Zellen enthalten 2 Kerne. Die Balkenanordnung der Leberzellen ist im allgemeinen in bedeutendem Grade gestört, teils infolge der Zellennekrose, teils weil sich im Inneren der Leberläppchen Bindegewebsseln von verschiedener Form und Größe entwickeln.

**Milz.** Verdickung der Kapsel und der Balkenstränge. Follikelatrophie, welche in vielen Stellen zu einem gänzlichen Verschwinden führt. Verwandlung der ganzen Pulpa in eine faserige Bindegewebsmasse, in welcher die Öffnungen der Milzvenen deutlich sichtbar sind. Pulpazellen sind nur stellenweise in kleinen Gruppen erhalten. Die Wände der Follikelarterien sind verdickt und hyalinisiert.

**Fall 2.** Patientin Berta G., 41 Jahre alt. Aufnahme in die Klinik am 29. III. 1924.

Beginn der Krankheit im August 1922 mit Eßlustverlust und Hautjucken. Dabei dunkelgefärbter Urin und farbloser Stuhl. Vom September 1922 an und bis zum Ende des Jahres 1923 periodische Anfälle von Temperaturerhöhung bis 39° mit Schüttelfrost. Nach dem 2. Anfalle Zunahme der Gelbsucht. Geht nicht mehr zurück. Gleichzeitig Hautjucken. Stuhl stets farblos und nur ausnahmsweise zuweilen normal gefärbt. Die Anfälle von Temperatursteigerung dauerten gewöhn-

<sup>1)</sup> Bei dieser Gelegenheit erlaube ich mir, meinem Freunde *M. A. Skworzoff* meinen aufrichtigen Dank für seine Ratschläge bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate auszusprechen.

lich ca. 5 Tage. Der Zeitraum zwischen den Anfällen betrug 2—4 Wochen. Während des ganzen Sommers 1923 fanden keine Anfälle statt. Ebenso fehlten sie im Januar, Februar und März 1924.

*Status praesens.* Stark ausgesprochene Gelbsucht. Hautjucken. Eßlust ungenügend. Stuhlgang täglich, Faeces entfärbt, Zunge belegt. — *Leber* von derber Konsistenz, tritt in der rechten Mamillarlinie 4—5 cm unter dem Rippenbogen hervor. — *Milz* nicht tastbar. — *Lungen* o. B. — *Herz* vergrößert. Linke Grenze 1 $\frac{1}{2}$  cm hinter der *L. mamillaris* sin. Systolisches Geräusch an der Herzspitze. — *Urin* von dunkler Bierfarbe, enthält Gallenpigment und Urobilin.

11. IV. *Operation* (Prof. P. A. Herzen): Ein im Ductus choledochus liegender Stein (3 × 2 cm) wird entfernt. Gleichzeitig wird auch die mit der Umgebung verwachsene Gallenblase entfernt.

#### 12. IV. *Tod* unter Erscheinungen von innerer Blutung.

*Sektion* (H. Koritzky): *Leber* hart, etwas verkleinert (18 × 16 × 24 × 5 $\frac{1}{2}$ ) von olivengrüner Färbung. Auf der Schnittfläche dünne weiße Stränge. — *Milz* von normaler Größe (12 $\frac{1}{2}$  × 7 $\frac{1}{2}$  × 2 $\frac{1}{2}$ ). — *Herz* nicht vergrößert. Die linke atrioventriculäre Öffnung lässt kaum 2 Fingerspitzen durch. Der Klappenrand ist von harten warzigen Verdickungen besetzt.

*Mikroskopischer Befund:* *Leber*: Kapsel fast überall verdickt. Die Glissonsche Kapsel ist in ihrer ganzen Ausdehnung verdickt, obgleich sie nirgends die Leberläppchen von allen Seiten umringt. Nur an einzelnen Stellen ist Eindringen des Bindegewebes in die Randteile der Läppchen zu finden, wodurch der regelmäßige Balkenbau derselben bedeutend gestört wird. Das interlobuläre Bindegewebe besteht teilweise aus festen faserigen zellarmen Massen, teils aus jungen zellreichem Bindegewebe. Letzteres umringt hauptsächlich die kleineren Gallengänge, deren Anzahl etwas vergrößert ist. Das derbere Gewebe gruppiert sich dagegen um die größeren, am stärksten veränderten Gallengänge. Ihre innere Membran bildet stellenweise viele hohe, mitunter fast das ganze Lumen des Gallenganges ausfüllende Falten und ist mit gut erhaltenem Zylinderepithel bedeckt. An anderen Stellen ist das Lumen stark eingeengt, das Epithel ist abgetragen oder fehlt ganz. Die Wände dieser Gallengänge sind überall in breites mehr oder weniger lockeres, oft nach der Richtung zur Peripherie in eine nicht minder massive fibröse Schicht übergehendes Granulationsgewebe verwandelt. In der Umgebung der in der Glissonschen Kapsel verlaufenden arteriellen und venösen Gefäße sind weniger Veränderungen zu finden. Die Struktur der Leberläppchen ist im ganzen wenig verändert. Nur hier und da kann man in ihrem Inneren kleine Herde von zellreichem Bindegewebe finden. Der größte Teil von Leberzellen enthält Gallenpigment in Form von kaum sichtbaren staubartigen Körnchen. Zwischen den Leberzellen (in den Gallencapillaren) sind hier und da dunkelbraune Klumpen von verdickter Galle zu sehen. *Nekrotische Herde sind nirgends zu finden.*

*Milz.* Stark ausgesprochene venöse Stauung. Mäßige cyanotische Induration. Die Sinus stark hervortretend, erweitert und mit Blut angefüllt.

*Fall 3.* 47jährige Nat. M., am 7. IV. 1925 in die Klinik aufgenommen. Klagt über Schmerzen im rechten Hypochondrium und Gelbsucht. Vor 10 Jahren trat ziemlich lang dauernde ikterische Verfärbung der Skleren ein. Jetzt entstand die Gelbsucht, 2 Monate vor der Aufnahme der Kranken in die Klinik.

*Status praesens.* Ikterus. Zunge belegt, keine Eßlust. Faeces farblos. Kreislaufs- und Atmungsorgane o. B. — *Leber* 4 cm unter dem Rippenbogen in der *L. mam. dex.* tastbar. — *Urin* von dunkler Bierfarbe, Gallenpigment stark positiv. — *Milz* nicht fühlbar.

15. IV. *Operation* (Prof. P. A. Herzen): Beim Aufschneiden der Bauchwand scheidet sich eine geringe Menge gallig gefärbter Flüssigkeit ab. Beim Lösen

der Verwachsungen mit dem Colon transversum wurde eine Höhle mit eitrigem Inhalt geöffnet. Die Gallenblase und der Ductus choledochus nicht auffindbar. Die Operation wurde unterbrochen.

Vor und nach der Operation schwankte die Temperatur morgens zwischen 36° und 36,8°, abends zwischen 37° und 39,6°. Der Allgemeinzustand der Kranken verschlimmerte sich.

#### 17. V. Tod.

*Sektion (H. Koritzky):* Ikterus universalis. In der Bauchhöhle stellenweise eingekapselte Ansammlungen eingedickten, gelbfärbten Eiters. Rechter Leberlappen überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger. Er ist stark verlängert. — Leber von dunkelgrüner Färbung von derben grauen Strängen durchzogen. Gallenblase nicht vorhanden. An deren Stelle festes Narbengewebe. Ductus hepaticus und choledochus erweitert. In den kolbenartig erweiterten Ende der letzteren 10 Gallensteine von cedern- bis wallnussgröße. — Milz um das Doppelte vergrößert. Schnittfläche rot. Amyloidreaktion positiv.

*Mikroskopischer Befund:* Menge des Bindegewebes der Glissonschen Kapsel etwas vermehrt. Es besteht aus grobfaserigen Strängen, unter welchen einzelne kleine, aber scharf abgegrenzte rundzellige Infiltrationsherde gefunden werden können. Viele kleinere und mittelgroße Gallengänge sind in ziemlich breite fibröse Hüllen eingeschlossen, die sich durch ihre kreisförmige Fasernanordnung von dem übrigen Bindegewebe unterscheiden. Kleinere Gallengänge meist erweitert und mit braunen Massen verdickter Galle angefüllt. In den mittelweiten Gallengängen sind Erscheinungen der Gallenstauung seltener anzutreffen. Leberkapsel nicht verdickt. Auf ihrer Oberfläche beträchtliche Fibrinanhäufungen, die bedeutende Leukozytenmengen enthalten. Leberbalken im ganzen atrophiert, am stärksten in den zentralen Teilen der Läppchen, wo auch die venöse Stauung am stärksten ist. An den Läppchenrändern sind die Leberzellen dagegen zuweilen vergrößert, trübe, stark körnig (parenchymatöse Degeneration). Hier und da Anzeichen einer fettigen Infiltration. *Nekrotische Herde in den Leberläppchen nicht zu sehen.* Die Gallenpigmentation des Leberparenchyms ist ungleichmäßig, aber sehr stark ausgesprochen. Demgemäß treten bei der Durchmusterung der Präparate bei schwacher Vergrößerung auf dem Untergrunde der Leberläppchen zahlreiche braungelbe Flecke verschiedenen Umfangs deutlich hervor. Im Bereiche dieser Flecke lässt sich infolge der Gallenstauung eine Erweiterung der Gallencapillaren und eine beträchtliche Durchtränkung der Zellen mit Gallenpigment wahrnehmen. Ihrer Lage nach entsprechen diese Flecke den zentralen und peripherischen Teilen der Läppchen. Stellenweise sind im Lebergewebe kleine Abscesse anzutreffen (Metastasen?).

*Fall 4.* Prask. M., 27 Jahre alt, ist am 5. XI. 1925 in die Klinik aufgenommen. Im Februar 1925 Gelbsucht. Gleichzeitig nahm die Kranke in dem rechten Hypochondrium eine feste, eigroße Geschwulst wahr. Stuhl war farblos.

*Status praesens.* Starker Ikterus. Leber in der L. mamillaris dex. auf 5 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar. Rechts von der L. mediana am Leberrande ein kugelförmiger, fester und beweglicher Tumor fühlbar. Milz nicht tastbar. Stuhl farblos. Bei der Aufnahme in die Klinik unstillbares Nasenbluten. Die Kranke starb am 5. Tage nach der Aufnahme in die Klinik.

*Sektion (H. Koritzky).* Icterus universalis. Die Leber tritt 2 Querfinger unter dem Rippenbogen hervor. Gallenblase stark ausgedehnt, mit heller Flüssigkeit gefüllt. In der Bauchhöhle umfangreiche subseröse Blautaustritte. — Leber derb, vergrößert ( $22 \times 21 \times 20 \times 12$ ) und grün verfärbt. Am Leberhilus taubeneigroße Geschwulstknoten von weißer Farbe und fester Konsistenz. Blutgefäße und Gallengänge von den Geschwulstknoten umgeben. — Milz um das Doppelte vergrößert.

*Mikroskopischer Befund: Leber:* Bindegewebe der Glissionschen Kapsel stark vermehrt. An Stelle der üblichen kleinen Bindegewebsherde sind zwischen den Leberläppchen breite, untereinander anastomosierende, aus faserigen Massen und einer großen Menge lymphatischen und fibroblastischen Zellen bestehende Bindegewebsstreifen sichtbar. Gallengänge überall vermehrt und größtenteils mit Galle gefüllt. *Die Bindegewebswucherungen befinden sich vorzugsweise längs der Gallengänge.* An vielen Stellen dringen die Bindegewebsmassen in mehr oder weniger breiten Zügen in die Leberläppchen hinein. Wände der größeren Gallengänge verdickt und größtenteils von einer breiten faserigen Zone umgeben. Im Leberparenchym fast überall Erscheinungen starker Gallenstauung in Form von einer Erweiterung der Capillaren und einer Gallenimbibierung der Leberzellen. Diese sind teils stark vakuolisiert, teils kernlos und zerfallen. An den Stellen, wo die Erscheinungen der Gallenstauung fehlen, sind zuweilen große Leberzellen mit hypertrophischen Kernen oder sogar mit 2 Kernen anzutreffen. Dagegen erscheint dort, wo die Stauungerscheinungen stärker ausgeprägt sind, die Struktur der Leberläppchen durch das Eindringen der Bindegewebsstränge beträchtlich gestört.

*Milz:* Kapsel und Trabekel etwas verdickt. Follikel verkleinert, wobei das lymphadenoidre Gewebe vorzugsweise nur am Rande der Follikel erhalten ist. Die Mitte der Lymphknötchen bestehen fast ausschließlich aus großen reticuloendothelialen Zellen. Zahl der Pulpazellen vermindert und die ganze Pulpa von sklerotischem Aussehen. Dort, wo diese Erscheinungen besonders stark ausgeprägt sind und wo die Menge des faserigen Gewebes in der Pulpa besonders groß ist, bestehen Erscheinungen venöser Stase.

*Fall 5.* Patientin Seta Wol., 42 Jahre alt. Aufnahme in die Klinik am 21. XII. 1925 mit Klagen über starke Gelbsucht und Schmerzen im rechten Hypochondrium. Beginn der Schmerzen, die anfallsweise auftreten, im Jahre 1911. Im August 1925, nach einem derartigen Anfall Gelbsucht, die bis jetzt dauert. Nur im September hat sie vorübergehend nachgelassen. Letzter Schmerzanfall am 15. XII.

Bei der Aufnahme in die Klinik starke Gelbsucht. Die Leber ist in der L. mammillaris dex. 3 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens tastbar. Stuhl farblos. Reaktion des Urins auf Gallenfarbstoff deutlich ausgesprochen.

23. XII. *Operation* (Prof. P. A. Herzen): Eröffnung der eine helle schleimige Flüssigkeit enthaltenden Gallenblase. Beim Eintritt in die Gallenblase saß ein Stein. Ebenso wurde ein Stein im Ductus cysticus aufgefunden. Darauf wurde der Ductus choledochus von der Seite des Duodenums eröffnet, der gleichfalls viele Steine enthielt. An demselben Tage (abends) Tod.

*Sektion (H. Koritzky):* Icterus universalis. Ductus choledochus erweitert (1 cm im Durchmesser). Im Gewebe des großen Netzes und im Fettgewebe des Colon asc. etwa 600 ccm flüssigen Blutes und rote Blutgerinnsel. Leber von normaler Größe, stark ikterisch. Stellenweise treten in derselben helle graugelbe Herde von  $\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser (Gallennekrosen) hervor. Milz von normaler Größe.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Vermehrung des interlobulären Bindegewebes und stellenweise ziemlich große Rundzelleneinlagerungen. Die Bindegewebswucherung ist hauptsächlich in der Umgegend der sichtbar vermehrten Gallengänge entwickelt. Die Wandungen insbesondere der größeren Gänge bedeutend verdickt. Randteile der Leberläppchen an vielen Stellen von dem wuchernden Bindegewebe zerstört, das hier und da von ihnen Abschnitte von verschiedener Größe abtrennt. Das Leberparenchym zeichnet sich durch stark ausgesprochene Stauung aus, die sich in einer Erweiterung der Gallenkapillaren und in einer Gallendurchtränkung der Zellen äußert. Die erwähnten Erscheinungen treten am stärksten

in den zentralen Teilen der Läppchen hervor. Da, wo diese Erscheinungen besonders deutlich ausgeprägt sind, sind einzelne Zellen oder kleine Zellgruppen abgestorben. Hier und da treten an den Läppchenrändern hypertrophierte Leberzellen mit großen Kernen oder sogar mit 2 Kernen auf. Stellenweise bestehen fettige Infiltrationen.

*Milz:* Blutstauungerscheinungen und mäßig ausgesprochene Sklerose in der Pulpa. Viele Follikel sind verkleinert. Hier und da nekrotische Herde in ihrer Mitte angedeutet. Wandungen der Follikelarterien verdickt.

*Fall 6.* Patient Dm. K., 41 Jahre alt, am 20. I. 1925 ins Krankenhaus<sup>1)</sup> aufgenommen. Erkrankte im September 1924 mit Schmerzen im Oberleib, die nach dem Rücken ausstrahlten. Leber und Milz nicht tastbar. Am 24. I. Gelbsucht; Stuhl farblos; Urin enthielt Gallenfarbstoff. Der Kranke starb am 24. II., d. i. einen Monat nach dem Auftreten der Gelbsucht.

*Sektion (A. Saborowsky):* Die grüngefärbte Leber ist um ein Drittel vergrößert. Milz nur in geringem Maße vergrößert. An der kleinen Kurvatur des präpylorischen Magenteils befindet sich eine pilzförmige Geschwulst. Die Geschwulst ist mit der Pankreas verwachsen. Unweit der Mündung des Ductus pankreaticus befindet sich an der Schleimhaut des Ganges eine erbsengroße papilläre Wucherung. An der Teilungsstelle des Ductus hepaticus und cysticus ein fester, vergrößerter, den Ductus choledochus zusammendrückender Lymphknoten.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Gewebe der Glissionschen Kapsel der Menge nach wenig verändert. Die einzelnen Abschnitte derselben behalten meistenteils ihren normalen Umfang und ihre gewöhnliche Form und nur an einzelnen Stellen können Wucherungen derselben bei gleichzeitiger Abnahme des Umfanges der angrenzenden Leberläppchen gefunden werden, wobei es seinen gewöhnlichen zartfaserigen Charakter beibehält und zellarm ist. Nur an jenen Stellen, wo das Gewebe der Glissionschen Kapsel wuchernd von der Peripherie aus in die Leberläppchen eindringt, großer Zellreichtum. Gallengänge wenig vermehrt, ausgenommen die eben erwähnten Stellen. Mehr oder weniger breite Stränge von rundzelliger Infiltration treten deutlich überall rings um die Gallengänge hervor. Mitunter sind sie deutlich abgegrenzt, stellenweise vereinigen sie sich zu umfangreichen Infiltrationsherden. Die Verzweigungen der V. portae und Art. hepatica beteiligen sich an dem Prozesse nicht. Ihre Wandungen überall normal, und das sie umgebende Gewebe, falls in der Nähe keine Gallengänge sind, frei von Infiltration. Gallengänge der Glissionschen Kapsel größtenteils leer. Das Bindegewebe des Leberhilus ist ödematos. Seine Lymphräume sind bedeutend erweitert, die hier verlaufenden größeren Gallengänge ohne Wandveränderungen. Höchstens stellenweise ziemlich ausgesprochene Erweiterung und eine gewisse Verdickung der epithelialen Schicht.

Die Leberläppchen weisen ein buntes Bild verschiedener Veränderungen auf. An den Läppchenwänden wird nichts als eine beträchtliche Körnelung der Leberzellen wahrgenommen (parench. Entartung). In der Mitte der Läppchen fast überall eine starke Gallenpigmentation. Anhäufungen von Galle befinden sich sonst in den Leberzellen als auch in den interzellulären Gallencapillaren und selbst in den Blutgefäßen zwischen den Leberbälkchen. Die erwähnten Anhäufungen haben bald das Aussehen feiner Körner, bald dasjenige größerer Klumpen. Größtenteils scheint die Gallenpigmentation der Leberzellen einen diffusen Charakter zu haben; aber gleichzeitig können auch Leberzellen gefunden werden, in denen das Gallenpigment eine Zeichnung aufweist, die den Verzweigungen der interzellulären Gallengänge entspricht. Außerdem sind in vielen Leberläppchen große

<sup>1)</sup> Außer diesen 5 Fällen von Choledochusverschluß bringen wir noch weitere 4 Fälle, die wir im *Dostojevski-Krankenhaus* zu beobachten Gelegenheit hatten.

Herde einer vollständigen *Nekrose* in Form von trüben, bräunlichgelben Stellen mit leicht angedeutetem Bälkchenbau und mit gänzlichem Fehlen der Zellkerne sichtbar. — *Milz*: Kapsel und Trabekel mäßig verdickt. Pulpa sklerosiert. Die Lumina der stellenweise mit Blut gefüllten Milzvenen deutlich hervortretend. Stauungsscheinungen ziemlich deutlich ausgeprägt. Lymphknötchen verkleinert. Follikelarterien vielfach verdickt und hyalinisiert.

*Fall 7.* Patient Ek. D., 48 Jahre alt. Aufnahme ins Krankenhaus am 25. IX. 1925. Fühlt sich krank seit April 1925, indem sich allgemeine Schwäche, Appetitsverlust und Schmerzen im rechten Hypochondrium entwickelten. Zu derselben Zeit stellte sich auch Gelbsucht ein.

*Status praesens.* Ikterus. Die Beine und die Kreuzgegend sind ödematos. Ascites. Nach Ablassen der Flüssigkeit wird eine unebene Geschwulst in der Duodenalgegend wahrgenommen. Gallenpigmente im Urin. Stuhl farblos.

*Tod* am 8. X. 1925.

*Sektion (A. Saborowsky):* Der weiße, sehr feste, stark vergrößerte Kopfteil der Pankreas dringt in die Pforte der Leber an der Stelle der Teilung der Gallengänge vor. Pylorus durchgängig, obgleich durch die Geschwulst der Pankreas sehr verengt. Die grüngefärbte Leber von normaler Größe.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* In dem interlobulären Bindegewebe nur geringe Veränderungen. Es ist etwas vermehrt infolge einer Verdickung der Wandungen einiger Gallengänge und einer rundzelligen Infiltration in deren Umgebung. Deutliche Vermehrung der Gallengänge nicht bemerkbar. Nur ausnahmsweise Galle enthaltend. Im Inneren der Leberläppchen öfters unbedeutende, größtenteils aus einem zellreichen Granulationsgewebe mit einer nur stellenweise angedeuteten faserigen Struktur bestehende Bindegewebsherde. Die Anordnung dieser Herde entspricht vorzugsweise den peripherischen Abschnitten der Läppchen, wobei öfters ihr unmittelbarer Zusammenhang mit dem Bindegewebe der Glissionschen Kapsel hervortritt. Die Blutgefäße ohne Veränderungen. — Im Leberparenchym überall sehr deutlich Gallenstauungsscheinungen. Die Mehrzahl der Gallencapillaren stellt mehr weniger dicke, braune verzweigte Stränge dar. An vielen Stellen sind größere Anhäufungen von Galle in Form runder oder ovaler, brauner, zwischen den Zellen liegender Flecke von verschiedener Größe sichtbar. Die Leberzellen selbst enthalten verhältnismäßig wenig Gallenpigment. Nur hier und da finden sich einzelne von Gallenpigment durchtränkte Zellengruppen oder leer aussehende Stellen, welche sich bei näherer Untersuchung als kleine Gruppen stark vakuolisierte, teils kernhaltiger, teils kernloser Zellen erweisen. Meist können dort auch scheinbar freiliegende Klumpen von Gallenpigment gefunden werden. Abgesehen hiervon sind die Leberzellen sonst nicht verändert.

*Milz:* Kapsel und Trabekel verdickt. Puipa blutreich. Follikel verkleinert. Follikelarterienwände verdickt. Die Lumina der stark mit Blut gefüllten Milzvenen treten deutlich von der sklerosierten Pulpa hervor.

*Fall 8.* Patient Was. Tschern., 55 Jahre alt. Aufnahme ins Krankenhaus am 11. XI. 1925. Klagt über Gelbsucht und Schmerzen in der Magengegend. Ist seit 4 Wochen krank. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus werden allgemeine Gelbsucht und Erbrechen nach dem Essen verzeichnet. Die erbrochenen Massen größtenteils blutig und sehr umfangreich. Stuhl schwarz gefärbt. Im Urin Gallenpigment positiv. Leber ist in der L. mam. dex. um 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Am 7. Tage seines Verweilens im Krankenhaus starb der Kranke.

*Sektion (A. Saborowsky):* Icterus universalis. Milz  $13 \times 8\frac{1}{2} \times 4\frac{1}{2}$ . Im oberen Abschnitt des Duodenums eine pilzartige, im Inneren zerfallende, den ganzen Zwölffingerdarm umringende Geschwulst. Die Leber stark grün gefärbt ( $26 \times 18$

$\times 9 \times 9$ ). Die Geschwulst mit dem Kopfende der Pankreas verwachsen, welches um anderthalbmal vergrößert und von sehr derber Konsistenz ist und keine Drüsenzeichnung auf der Schnittfläche aufweist. Gallenblase ausgedehnt, enthält dunkelgrüne Galle. Bei starkem Druck fließt aus der Papilla Vateri Galle aus.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Unbedeutende Wucherung des interlobulären Bindegewebes rings um die Gallengänge und zahlreiche rundzellige Infiltrate in denselben. Mehrzahl der Gallengänge erweitert und mit Galle gefüllt. Wandungen der größeren Gallengänge verdickt. Ihr Epithel stellenweise stark mit Galle durchtränkt. Erscheinungen der Gallenstauung beschränken sich in dem Leberparenchym auf geringe, hauptsächlich in den zentralen Teilen der Leberläppchen liegende Abschnitte, wo sie sich in Form einer Gallendurchtränkung der Zellen und einer bedeutenden Erweiterung der Gallenkapillare äußern. An einigen dieser Stellen ist die Mehrzahl der Leberzellen *nekrotisiert*. In den von Gallenstauung freien Läppchenteilen sind nicht selten Stellen zu finden, wo die Mehrzahl der Leberzellen sich in dem Zustand einer stark ausgesprochenen Vakuolisierung befindet. Ist das Leberparenchym gut erhalten, so sind die Leberzellen und deren Kerne nicht selten *hypertrophiert*.

*Milz:* Kapsel und Trabekel verdickt. In der Pulpa stark ausgesprochene Stauung. Knötchen verkleinert. Gefäßwandungen stark verdickt.

*Fall 9.* Patientin Marie Kir. Aufnahme ins Krankenhaus am 2. X. 1925. Klagt über Schmerzen im Epigastrium, allgemeine Schwäche und stark ausgesprochene Gelbsucht. Beginn der Krankheit am 10. VIII. 1925 mit Ikterus und Appetitsverlust. Die Untersuchung ergab eine vergrößerte und schmerzhafte Leber, farblose Faeces, Gallenfarbstoff im Urin.

*Tod am 31. X. 1925.*

*Sektion (A. Saborowsky):* Icterus universalis. Milz um  $1\frac{1}{2}$  mal vergrößert. Lymphknötchen ebenfalls etwas vergrößert. Die Pulpa lässt sich nur in geringem Maße abschaben. Auf der Oberfläche der Speicheldrüse am Kopfende und im mittleren Teile derselben eine von der Drüse selbst ziemlich scharf abgrenzbare weiche, höckerige, etwa  $1\frac{1}{2}$  faustgroße Geschwulst. Am Leberhilus ein fester weißlicher wallnussgroßer Knoten. Aus der Papilla Vateri tritt keine Galle hervor. Gegend der Gallenblase mit der Pars pylorica ventriculi, dem Netz und dem Colon transversum durch feste Schwarten verwachsen. Nach Zerreissen dieser Schwarten zeigt sich an der Stelle der Gallenblase und der Gallengänge eine bindegewebige Narbe, in deren Gewebe mehrere Steine, jeder von etwa Erbsengröße, eingewachsen sind. Leber um etwa  $1\frac{1}{2}$  mal vergrößert, grünlich, mit erweiterten Gallengängen, aus denen sich gelbliche Galle ausscheidet.

*Mikroskopische Untersuchung. Leber:* Geringe Bindegewebswucherung und zahlreiche rundzellige Infiltrate rings um die Gallengänge. Letztere enthalten mit nur wenigen Ausnahmen keine Galle. Im Leberparenchym dagegen sehr stark ausgesprochene Gallenstauung. Vom Zentrum der Läppchen zur Peripherie nehmen sie allmählich ab. In den meisten Läppchen sind die zentralen Teile durchweg *nekrotisch*. Lebende Zellen sind nur in der nächsten Nachbarschaft der Glissonschen Kapsel erhalten. Auf diese Weise ist also die *größere Hälfte des Lebergewebes nekrotisiert*.

Die oben beschriebenen Fälle unterscheiden sich untereinander in erster Linie durch die verschiedene Dauer des Choledochusverschlusses. Im ersten unserer Fälle sind zwischen dem Augenblick des Verschlusses und dem Tode  $2\frac{1}{2}$  Jahre vergangen. Im zweiten Falle dauerte der Verschluß  $1\frac{3}{4}$  Jahre, im dritten —  $3\frac{1}{2}$  Monate. Im vierten Falle dauerte die Undurchgängigkeit des Ductus choledochus — 9 Monate, im fünften

*4 $\frac{1}{2}$  Monate, im sechsten — 1 Monat, im siebenten — 6 Monate, im achtten  
1 $\frac{1}{2}$  Monate und im neunten — 2 $\frac{1}{2}$  Monate.*

Wenn wir nun die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung der Leber in allen unseren Fällen zusammenfassen, so zeigt sich, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen derselben von der Dauer des Choledochusverschlusses abhängen. Es konnte festgestellt werden, daß im Laufe der ersten *drei Monate nekrotische* Veränderungen im Leberparenchym vorwiegen. Derartige Veränderungen sind besonders stark im Fall 9 ausgesprochen, wo selbst die größere Hälfte des Leberparenchyms sich als *nekrotisch* erwies. Die Wucherung des Bindegewebes ist dagegen in den ersten drei Monaten nach dem Verschluß des Ductus choledochus in nur sehr geringem Maße ausgesprochen. Nach Verlauf dieser Frist ändert sich jedoch das pathologisch-anatomische Bild. Die nekrotischen Herde verschwinden allmählich und sind nicht selten überhaupt nicht mehr zu finden. Dagegen beginnt das Bindegewebe stark zu wuchern. Als Beispiel könnte unser *zweiter* Fall dienen, wo der Choledochusverschluß  $1\frac{3}{4}$  Jahre bestanden hatte und keine nekrotischen Herde gefunden werden konnten. Daneben wurde aber eine bedeutende Wucherung des interlobulären Bindegewebes, und zwar ausschließlich rings um die Gallengänge, um die kleinen sowie um die großen gefunden. Letzterer Umstand beweist deutlich, daß die Bindegewebswucherung bei der biliären Cirrhose unabhängig von der Bildung und der Lokalisation der nekrotischen Herde stattfindet. Er gibt demnach denjenigen Verfassern recht, welche eine derartige Abhängigkeit leugnen. Berücksichtigen wir einerseits den großen Umfang der nekrotischen Leberveränderungen in der ersten Zeit nach dem Verschluß und, andererseits die Abwesenheit solcher Herde in den Fällen von langdauernder Un durchgängigkeit des Ductus choledochus, wo Bindegewebswucherungen auftreten, welche sich hauptsächlich rings um die Gallengänge entwickeln, so mußten wir annehmen, daß das Verschwinden der nekrotischen Herde bei der biliären Cirrhose nicht durch Ersatz durch Bindegewebe, sondern durch Regeneration der Leberzellen stattfindet. Anderenfalls müßten wir in den Fällen von über 3 Monate lang dauerndem Verschluß in der ganzen Leber fast ausschließlich Bindegewebe vorfinden.

Besondere Besprechung verdient unser *erster* Fall, da das pathologisch-anatomische Bild der Leber in vollem Widerspruche zu den soeben ausgeführten Schlußfolgerungen betreffs der nekrotischen Veränderungen steht. In diesem Falle dauerte der Choledochusverschluß  $2\frac{1}{2}$  Jahre. Die mikroskopische Untersuchung ergab trotzdem neben sehr ausgiebigen teils diffusen, teils sich um die Gallengänge gruppierenden Bindegewebswucherungen umfangreiche multiple nekrotische Herde. Die nekrotischen Veränderungen sind ihrer Ausdehnung nach größer als diejenigen in den Fällen VI und VIII, in denen der Choledochus-

verschluß nur 1—1½ Monate gedauert hatte. In den Fällen VI, VIII und IX bildet die große Zahl der nekrotischen Herde nichts Außergewöhnliches. Wie bereits auseinandergesetzt, bilden derartige Herde stets den ersten Ausdruck einer Reaktion der Leber auf den Choledochusverschluß, während sie im weiteren Krankheitsverlaufe verschwinden. Desto bemerkenswerter ist der erwähnte Befund mehrfacher nekrotischer Herde im Fall I nach 2½ jährigem Bestehen des Choledochusverschlusses. Wir müssen annehmen, daß in diesem Falle besondere Bedingungen herrschten, welche die Regeneration der Leberzellen beeinträchtigten und somit die Auflösung der nekrotischen Herde hemmten. Derartige Bedingungen hätten durch die *diffuse Hepatitis*, welche wir bei der Patientin feststellen konnten, geschaffen werden können. Andererseits spricht das Vorhandensein einer stark vergrößerten und hyperplasierten Milz für die Vermutung, daß für das Zustandekommen der mikroskopischen Veränderungen in der Leber sowie insbesondere für die Entwicklung der diffusen Hepatitis neben dem Choledochusverschluß noch ein anderer Einfluß verantwortlich gemacht werden mußte.

Die nekrotischen Veränderungen in der Leber sind für die biliäre Cirrhose nicht spezifisch. Bekanntlich können nekrotische Herde in der Leber auch bei der hypertrophischen Cirrhose *Hanot* auftreten. Als Beispiel könnten wir den Fall *Kirikows* anführen, wo der nekrotische Vorgang sich auf ganze Läppchen erstreckte. Freilich wollen *Charcot* und *Gombault* die biliäre Cirrhose mit der hypertrophischen Cirrhose *Hanot* identifizieren. Doch wird ihre Anschauung mit vollem Recht von vielen Forschern verworfen (*Mangelsdorf, Simmonds* u. a.).

In erster Linie wäre einzuwenden, daß die hypertrophische Cirrhose *Hanot*, zum Unterschiede von der biliären Cirrhose stets mit einer Vergrößerung und Hyperplasie der Milz einhergeht. Wir haben die Milz bei 7 von unseren 9 Kranken untersucht und stets (mit Ausnahme des ersten Falles) von normaler Größe gefunden, höchstens war sie in nur geringem Maße vergrößert. Die mikroskopische Untersuchung ergab in allen Fällen eine mehr oder minder ausgesprochene venöse Stauung mit nachfolgender bindegewebiger Verhärtung. Letztere fehlte nur im Fall VIII. Es drücken also die infolge der Gallenstauung erweiterten Gallencapillaren auf die Gefäßverzweigungen der V. portae und verursachen auf diese Weise eine gewisse Stauung im Gebiet der Pfortader, wodurch wiederum entsprechende Veränderungen auch in der Milz zustande kommen.

Ein grundverschiedener mikroskopischer Befund konnte bei der Untersuchung des *ersten* Falles erhoben werden. Hier tritt vor allem der *diffuse* Charakter der interstitiellen Veränderungen hervor. Die ganze Pulpa ist in massives faseriges Bindegewebe verwandelt. Berücksichtigen wir noch die bedeutend vergrößerte Milz, so müssen wir zu-

geben, daß die anatomischen Veränderungen der Milz in diesem Falle nicht ausschließlich auf den Druck der erweiterten Gallencapillaren auf die Verzweigungen der Pfortader bezogen werden können. Höchstwahrscheinlich kommt dabei ursächlichen Einflüssen, welche ihre Wirkung auf dem Wege des gesamten Kreislaufs ausüben, eine nicht geringe Bedeutung zu, nämlich den Infektionskrankheiten (Typhus exanthem. und Malaria), welche unsere Kranke durchgemacht hatte. In dieser Hinsicht verdient die Aussage der Kranken Beachtung, daß ihre Milz nach dem Typhus ex. vergrößert geblieben sei. In diesem Falle wäre die Annahme nicht unberechtigt, daß auch die diffusen interstitiellen Vorgänge in der Leber sich unter der Einwirkung der erwähnten ursächlichen Einflüsse, welche auf dem Wege des gesamten Kreislaufs zustande kam, entwickelten, und daß diese Veränderungen dem Choledochusverschluß vorausgingen.

Die mehr oder minder ausgesprochene Milzvergrößerung, welche stets mit der hypertrophischen Cirrhose *Hanot* einhergeht, schließt von vornherein jegliche Möglichkeit einer Gleichstellung dieser Krankheit mit der biliären Cirrhose aus, und zwar darf die Milzvergrößerung nicht nur als ein äußeres, zur Unterscheidung dienendes Zeichen aufgefaßt werden, sondern es ist diese durch Hyperplasie der Pulpa oder der Stroma bedingte Vergrößerung aufs engste mit dem Wesen der Pathogenese der Cirrhose *Hanot* verbunden.

Während bei der biliären Cirrhose das ätiologisch wirksame Agens ein rein lokales ist (Verschluß oder Kompression des Ductus choledochus) und somit auch die anatomischen Veränderungen, entsprechend dem Satze *ubi irritatio ibi affluxus* streng umschriebene sind (in den meisten Fällen äußern sie sich in der Form einer Cholangitis und Pericholangitis), dient das Vorhandensein einer stark hyperplastischen Milz bei der Cirrhose *Hanot* als unmittelbarer Beweis dafür, daß diese Krankheit durch ein Agens hervorgerufen wird, welches in dem allgemeinen Kreislaufsystem umläuft. Erleidet die Leber oder ein anderes parenchymatoses Organ unter der Einwirkung eines infektiösen oder toxischen Agens eine anatomische Veränderung, so muß ihr unbedingt ein *diffuser* Charakter zukommen, denn in *diesen* Fällen ist kein ausreichender Grund für die Beschränkung des Prozesses auf dieses oder jenes Gebiet vorhanden. Dagegen sind andere Untersucher, hauptsächlich französische, der Ansicht, daß bei der hypertrophischen Cirrhose *Hanot*, diejenigen Fälle einbegriffen, welche mit irgendeiner allgemeinen Infektion in Zusammenhang stehen, die Bindegewebswucherung stets nur längs der Gallengänge stattfindet. Dieselben Forscher behaupten ferner, daß diese Bindegewebswucherung in der Umgebung der Gallengänge eine *sekundäre* Erscheinung sei und von dem Befallensein der *intrahepatischen* Gallengänge abhänge. Würden wir aber diese Erklärung gelten lassen,

so müßte die Frage aufkommen, weshalb denn nur die *intrahepatischen* Gallengänge ergriffen werden, während die *extrahepatischen* von der Einwirkung des infektiösen oder toxischen Agens verschont bleiben. Wenn das im Blute kreisende Gift eine elektive Wirkung auf die Gallengänge besäße, so würde es auch die großen Gallengänge nicht verschonen, d. h. diejenigen, welche *außer* der Leber liegen. Offenbar ist die Veränderung der intrahepatischen Gallengänge eng mit der Affektion der Leber selbst verbunden. Daher erscheint es unlogisch, den Schwerpunkt der *Hanotschen* Cirrhose in eine Beteiligung der genannten Gallengänge zu verlegen. Dieselben können ergriffen werden entweder gleichzeitig mit dem gesamten Leberparenchym, oder aber es kann die Erkrankung der Gallengänge *infolge* der Schädigung des Leberparenchyms entstehen. Im letzteren Falle bildet selbstverständlich die Beteiligung der intrahepatischen Gallengänge im pathologischen Prozesse eine Folgeerscheinung, welche zustande kommen oder auch fehlen kann. Von diesem Standpunkt aus verdienen die Veröffentlichungen *Ackermanns* und diejenigen *Freyhans* Interesse, welche eine Anzahl von Fällen von *Hanotscher* Cirrhose untersucht und keinerlei Veränderungen der Gallengänge gefunden haben. Der Zustand derselben war derjenigen bei der *Laënnecschen* atrophischen Cirrhose vollkommen gleich. *Hanot* selbst konnte in einigen seiner Fälle keinerlei Veränderungen im Epithel der Gallengänge finden. Aber sogar in denjenigen Fällen, wo eine Affektion der intrahepatischen Gallengänge vorliegt, darf sie nicht als eine primäre betrachtet werden oder anders als ein von dem gesamten übrigen Leberparenchym getrenntes Leiden. Die experimentellen Untersuchungen *Brauers* haben gezeigt, daß verschiedene Stoffe, welche eine Erkrankung der Leber verursachen, gleichzeitig auch das Epithel der Gallengänge ergreifen.

In der Frage über die Lokalisation der Bindegewebswucherung bei der *Hanotschen* Cirrhose gehen die Meinungen der französischen und der deutschen Forscher weit auseinander. Während die ersteren sich in dem Sinne äußern, daß das Bindegewebe bei der Lebercirrhose *Hanot* ausschließlich um die intrahepatischen Gallengänge herum, bei der *Laënnecschen* Cirrhose dagegen nur in der Umgebung der Verzweigungen der *Venae portae* wuchert, behaupten die deutschen Autoren, daß in beiden Krankheiten eine *diffuse* interstitielle Hepatitis vorliegt. Auf dem VI. Kongreß für innere Medizin äußerte sich *Stadelmann* hierüber folgendermaßen: „Bei der hypertrophischen Lebercirrhose findet sich durchaus nicht, wie jene (*Charcot, Cornil, Hanot*) wollen, die Bindegewebsneubildung um die Gallengänge, ebensowenig wie bei der atrophischen Form dieselbe von den Gefäßen ausdehnt.“ Noch bestimmter äußert sich *Orth*: „Aber ich wiederhole, das sind keine durchgreifenden Unterschiede, keine Unterschiede, welche eine Trennung verschiedener Arten von Cirrhose begründen könnten.“

Wir glauben, daß sowohl die französischen wie die deutschen Forscher bis zu einem gewissen Grade recht haben. Wir werden uns davon überzeugen können, wenn wir näher auf das Wesen der anatomischen Veränderungen, welche sich bei allen Arten von Lebercirrhose entwickeln, eingehen.

Bei den *interstitiellen Hepatitiden* (nach der Terminologie der Deutschen) finden wir gewöhnlich einerseits eine *Degeneration* der Leberzellen, andererseits eine *Hyperplasie* des bindegewebigen Stomas vor. Die Frage über die Beziehungen dieser beiden Vorgänge zueinander hat eine große Erörterung hervorgerufen. Es wurde die Meinung ausgesprochen, daß die Degeneration der Leberzellen die *primäre*, die Hyperplasie des Stomas — die *sekundäre* Erscheinung sei (*Ackermann, Kretz, Fischler*). Andere Verfasser, z. B. *Stoerk*, äußern sich in dem Sinne, daß der ganze Vorgang in einer Hyperplasie des Bindegewebes bestehe, welches auf die Leberzellen einen Druck ausübe und in ihnen atrophische Veränderungen hervorrufe.

Wir sind geneigt, anzunehmen, daß die beiden erwähnten Vorgänge sich vollständig unabhängig voneinander entwickeln, da ja die Leberzellen und die Zellen des Gerüsts den im Blute kreisenden Giften und infektiösen Stoffen als selbständige und gleichwertige Gebilde gegenüberstehen. Freilich ist ihre Reaktion auf aller Art Reizungen verschiedengestaltig. Sie wird völlig von der biologischen Wertigkeit der Zellen bestimmt.

In jedem Organe sind eine bindegewebige Grundsubstanz und außerdem sog. *edle* Zellen vorhanden, durch deren Tätigkeit die dem betreffenden Organe eigentümliche Leistung bedingt wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese edlen (spezifischen) Zellen sowohl hinsichtlich ihres Baues als auch hinsichtlich der in ihnen vorsichgehenden hoch verwickelten physiologisch-chemischen Prozesse, im Vergleiche mit den Bindegewebzellen morphologische Bestandteile höherer Ordnung darstellen. Um sich von der Richtigkeit dieser Auffassung zu überzeugen, genügt es, sich einerseits die Funktion der Nervenzellen oder des Leberepithels, welches an Vielfältigkeit der in demselben ablaufenden Prozesse fast ein ganzes chemisches Laboratorium repräsentiert, und andererseits die verhältnismäßig elementare Rolle ins Gedächtnis zurückzuwerfen, welche das Bindegewebe im Haushalte des Organismus spielt. Auf den elementaren Charakter des Bindegewebes weist auch bis zu einem gewissen Grade dessen einfache chemische Zusammensetzung hin. Selbstverständlich müssen daher die Bindegewebzellen bezüglich ihrer Reaktion auf jegliche Reizerscheinungen sich von den *spezifischen* Organzellen scharf unterscheiden und, im Gegenteil, mit den *Elementarorganismen* eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen. Letztere aber reagieren bekanntlich immer durch Teilung resp. *Hyperplasie*. Dieser Umstand

tritt desto deutlicher hervor, je tiefer wir die Leiter der tierischen Organismen hinabsteigen.

Die Bindegewebszellen reagieren auf jede Art infektiösen oder toxischen Reizes entsprechend der niederen einzelligen Organismen mit Hyperplasie und unterscheiden sich hierdurch durchaus von den spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe. Bei den letzteren, verhältnismäßig hoch organisierten, Formbestandteilen, ist die Fähigkeit, durch Teilung zu reagieren bedeutend herabgesetzt, und ihre Reaktion auf verschiedene reizende Momente äußert sich ausschließlich in der Form der Degeneration. Es muß demnach zugegeben werden, daß die Hyperplasie des bindegewebigen Stromas der Organe und die Degeneration ihrer spezifischen Zellen zwei Vorgänge sind, die bis zu einem gewissen Grade einander vollkommen *parallel* gehen und sich unter der Einwirkung eines *gemeinsamen* kausalen Faktors entwickeln. Was den Zusammenhang zwischen diesen beiden Vorgängen betrifft, so kann ein solcher nur in dem Sinne zugestanden werden, daß das wuchernde Bindegewebe jedenfalls einen Druck auf die spezifischen Zellen ausüben und die Stärke der sich schon ohnehin in denselben abspielenden degenerativen Prozesse noch verstärken muß.

Die Anhänger der Anschauung, daß die Degeneration der spezifischen Gebilde eine *primäre* Erscheinung sei, heben hervor (Ackermann), daß man häufig eine hochgradige Entartung der Zellen bereits dann beobachten kann, wenn die Hyperplasie des Bindegewebes entweder noch gar nicht eingetreten, oder erst sehr gering ausgeprägt ist. Eine solche Erscheinung wird allerdings nicht selten angetroffen. Nichtsdestoweniger spricht dies noch nicht zugunsten der Ackermannschen Ansicht und gibt uns noch keine Handhabe zu einer zu weitgehenden Deutung der in dem Verhalten der beiden erwähnten Vorgänge sich bemerkbar machenden Aufeinanderfolge. Diese Aufeinanderfolge besteht nur *der Zeit nach* und findet ihre Erklärung ebenfalls in den *biologischen* Eigenschaften der morphologischen Bestandteile. Je verwickelter der Mechanismus, desto mehr Bedingungen für eine Alteration seiner Tätigkeit, für eine Störung seines Ganges. Dasselbe gilt auch für unseren Körper. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der verwickeltere Organismus — die spezifische Zelle des parenchymatösen Organes — eine größere Empfindlichkeit jeglichen Reizen gegenüber besitzen muß, als die Zellen seines bindegewebigen Stromas. Deshalb ist es durchaus natürlich, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen am ehesten in *den ersten* sich einstellen. Auf diese Weise gibt uns die Pathologie *zwei* Kriterien zur Bestimmung des biologischen Wertes der Zellen an die Hand und zwar: erstens den *Grad der Empfindlichkeit* allen möglichen Reizen gegenüber, und zweitens die *Art der Reaktion* auf eben diese Reize.

Je verwickelter die Organisation der Zelle ist, desto empfindlicher ist sie gegenüber dem Einflusse der reizenden Momente und desto eher tritt folglich die Reaktion ein. Was den Charakter dieses Reaktionsvorganges anbelangt, so weisen, wie wir bereits ausgeführt haben, die am höchsten differenzierten Zellen eine Neigung zu *Degenerationsprozessen* auf, während die Zellen niederer Ordnung meistenteils durch *Hyperplasie* reagieren. Von diesem Gesichtspunkte aus repräsentieren die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe und die Zellen ihres Gewebes offenbar die beiden äußersten Typen höchster und niederster Organisation. Die Mitte zwischen diesen extremen Typen nehmen die spezifischen Zellen der lymphoiden Organe (Milz, Knochenmark und Lymphknoten) ein. Diese Zellen reagieren meistenteils durch Hyperplasie. Einerseits stehen sie unter den spezifischen Zellen anderer Organe, weil sie eine Reaktion auf Gifte aufweisen, die elementaren Zellen eigen ist. Andererseits stehen sie höher als die Stromazellen, insofern sie parenchymatöse resp. spezifische Zellen sind, deren Funktion viel komplizierter als diejenige der Bindegewebszellen ist.

Außerdem muß noch in Betracht gezogen werden, daß die biologische Wertigkeit der Zellen nicht nur den Charakter ihrer Reaktion auf die Einwirkung reizender Faktoren, sondern auch den Grad ihrer Empfindlichkeit den Reizen gegenüber, d. h. den *Moment des Eintrittes der Affektion*, bestimmt. Es erscheint daher die Annahme sehr naheliegend, daß auch von dieser Seite betrachtet die parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe die *Mitte* zwischen den spezifischen Elementen der parenchymatösen Organe und den Bindegewebszellen ihres Stromas einnehmen müssen.

Auf diese Auseinandersetzungen fußend, kann man sich leicht *a priori* vorstellen, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Zellsysteme des Organismus beim Eindringen irgendeines beliebigen Giftes ins Blut nacheinander in Mitleidenschaft gezogen werden. Zu allererst müssen natürlich die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe verändert werden in Form einer *Degeneration* (1. Stadium), hierauf werden die spezifischen Zellen der lymphoiden Organe ergriffen in Form von *Hyperplasie* (2. Stadium). Diese äußert sich in einer Vergrößerung der Milz und der Lymphknoten und in der Umwandlung des gelben Knochenmarks der Diaphysen der Röhrenknochen in rotes (lymphoides) Knochenmark. Nach der Affektion des Parenchyms der lymphoiden Organe kommt die Reihe an das bindegewebige Stroma der Organe, welches ebenfalls hyperplasiert (3. Stadium).

Diese *drei* Stadien, oder anders ausgedrückt, diese *pathologische Trias* bilden die Grundlage der pathologischen Dynamik. Sie stellt das Schema dar, gemäß welchem unser Organismus auf jegliche infektiöse oder toxische Vorgänge reagiert.

Bei sämtlichen akuten Infektionskrankheiten, einerlei ob sie mit Milzvergrößerung einhergehen oder nicht, unterliegen die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe Veränderungen degenerativer Natur (trüber Schwellung oder fettiger Entartung). Mit einem Wort, in diesen Fällen stellt sich das *erste* Stadium der pathologischen Trias ein. Bei mehr oder weniger ernsten Infektionen, sowie bei den schweren Formen derjenigen Krankheiten, welche gewöhnlich für leicht angesehen werden, kommt es auch zu Veränderungen in der Milz, welche sich in der Hyperplasie ihrer parenchymatösen Zellen äußern (2. Stadium).

Wird die Einwirkung des infektiösen oder toxischen Agens besonders stark oder nimmt sie einen chronischen Charakter an, so kann es zu anatomischen Veränderungen kommen, welche dem *dritten* Stadium der Trias entsprechen, nämlich, zu einer Hyperplasie des bindegewebigen Stomas der Organe. Die akuten Infektionskrankheiten nehmen bekanntlich eine sehr hervorragende Stellung unter den ätiologischen Momenten ein, die eine chronische interstitielle Entzündung in den verschiedensten parenchymatösen Organen hervorrufen.

Vom Gesichtspunkte der von uns aufgestellten pathologischen Trias wird es begreiflich, warum nach Infektionskrankheiten, die selten mit Milzvergrößerung einhergehen, wie z. B. Influenza, Masern u. a., keine interstitiellen Veränderungen in den Organen aufzutreten pflegen. Es ist klar, daß, wenn der Krankheitsprozeß nicht bis zum zweiten Stadium gedeiht, auch diejenigen Erscheinungen sich nicht einstellen, welche das dritte Stadium der pathologischen Trias ausmachen. Hierauf fußend, kann man es als Regel ansehen, daß das Fehlen von Milzvergrößerung bzw. von anatomischen Veränderungen in der Milz die Möglichkeit des Vorhandenseins von *diffusen* interstitieller Veränderungen in den parenchymatösen Organen stets ausschließen muß.

Wir halten es für nicht unangebracht, dabei ausdrücklich zu betonen, daß der letzte Satz sich bloß auf *diffuse* interstitielle Veränderungen bezieht, d. h. auf solche, die unter der Einwirkung eines im gesamten Gefäßsysteme kreisenden Giftes sich ausbilden. Partielle Wucherungen des Bindegewebes hingegen, welche durch örtlich wirkende Reize hervorgerufen werden, kommen hier nicht in Betracht.

Die Veränderungen seitens des Milzparenchyms entwickeln sich also immer früher als die mehr minder diffusen interstitiellen Veränderungen in den parenchymatösen Organen. Es unterliegt natürlich keinem Zweifel, daß dieselben Veränderungen in der Milz stets der Hyperplasie des Stomas desselben Organs vorangehen.

Zum zweiten Stadium der pathologischen Trias gehört neben den Veränderungen im Milzparenchym auch die entsprechende Erkrankung der Lymphknoten und des Knochenmarks. Die Lymphknoten werden sehr häufig bei den verschiedensten Infektionskrankheiten hyperplastisch.

Diese Hyperplasie hat zweifellos weit öfter statt, als sie angegeben wird. Dies findet vor allem darin seine Erklärung, daß die Schwankungen des Umfanges der Drüsen in weit geringerem Maße hervortreten, als diejenigen der Milz. Während eine Vergrößerung der Milz um 10—20% sogar auf den ersten Blick leicht erkannt wird, ist die gleiche Vergrößerung eines Lymphknotens sehr wenig auffällig und entgeht daher leicht der Aufmerksamkeit des pathologischen Anatomen.

Was das Knochenmark betrifft, so bietet die Konstatierung auch der geringsten Veränderungen in demselben nicht die mindesten Schwierigkeiten dar. Das beste Untersuchungsobjekt ist das Mark der Diaphysen der Röhrenknochen. In der Norm trägt es den Charakter des *Fettmarkes*; unter dem Einfluß verschiedenartiger infektiöser und toxischer Einwirkungen verwandelt es sich in *lymphoides (rotes)* Knochenmark. Wenn wir mit *Luschka* annehmen, daß an der Peripherie des gelben Knochenmarks stets eine dünne Schicht von lymphoiden Zellen vorhanden ist, so ist die Verwandlung des gelben Marks in rotes ein seinem Wesen nach rein hyperplastischer Vorgang.

Auf Grund unserer Vorstellungen über das konsekutive Befallenwerden der Zellen im Organismus können wir *a priori* voraussetzen, daß das Knochenmark, ebenso wie die Milz, den im Blute kreisenden infektiösen oder toxischen Stoffen gegenüber sich nicht gleichgültig verhalten wird. Da aber das Knochenmark weniger reichlich als die Milz mit Blut versorgt, d. h. das Blut in kleineren arteriellen Gefäßen dorthin gebracht wird, so muß wohl infolgedessen die Einwirkung der im Blut kreisenden Gifte auf das Knochenmark eine weniger starke sein als auf die Milz. Hieraus ergibt sich die unmittelbare Schlußfolgerung, daß im Rahmen des zweiten Stadiums der pathologischen Trias selbst eine gewisse Reihenfolge im Befallenwerden der entsprechenden Organe bestehen muß. So steht zu erwarten, daß vor allem eine Reaktion von seiten der Milz und dann erst von seiten des Knochenmarks und der Lymphknoten auftreten müsse. Demgemäß finden wir auch bisweilen bei der Sektion eine vergrößerte Milz bei unverändertem Knochenmark. Falls wir jedoch an der Leiche eine lymphoide Umwandlung des gelben Markes feststellen, so liegt in diesen Fällen *stets* auch eine Hyperplasie der Milz vor.

Sehr viele Forscher fanden bei verschiedenen Erkrankungen eine Umwandlung des Fettmarkes der Diaphyse der Röhrenknochen in *lymphoides*. *Litten* und *Orth*, sowie *Grohé* behaupten, daß diese Umwandlung besonders scharf bei chronischen Krankheiten ausgeprägt zu sein pflegt. Bei akuten hingegen werde sie nur in solchen Fällen angetroffen, welche einen *langwierigen* Verlauf nehmen. Diese Angabe der genannten Forscher ist vom Gesichtspunkte der oben dargelegten Anschauungen völlig begreiflich. Bei *chronischen* Krankheiten schafft die verhältnis-

mäßig länger andauernde Einwirkung des krankmachenden Stoffes offenbar günstige Bedingungen für eine stärkere Ausbildung derjenigen Prozesse, die in den Rahmen des zweiten Stadiums der pathologischen Trias fallen.

*Ponfick*, *Litten* und *Orth*, sowie *Schour* und *Lewy* betonen noch eine bemerkenswerte Erscheinung, für welche wir bereits eine vollkommen ausreichende Erklärung gegeben haben, nämlich daß in Fällen mit lymphoider Umwandlung des gelben Knochenmarks gleichzeitig auch eine *Vergrößerung der Milz* gefunden wird. *Schour* und *Lewy* weisen ferner darauf hin, daß die besonders häufig *Lymphoidenmark* an Stelle von Fettmark bei *Lebercirrhose* angetroffen haben, einer Krankheit, „die so regelmäßig mit *Milztumor* einhergeht.“ Die Ursache hierfür ist unseres Erachtens ganz einfach und klar. Bei der Lebercirrhose liegen *interstitielle* Veränderungen vor, mit anderen Worten, es kommt ein Vorgang zur Beobachtung, welcher das *dritte* Stadium der pathologischen Trias ausmacht. Diese Veränderungen treten natürlicherweise erst dann auf, wenn die dem *zweiten* Stadium entsprechenden Erscheinungen, unter ihnen auch die Hyperplasie des Knochenmarkes, ihren Entwicklungsgang mehr oder weniger vollkommen durchgemacht haben.

Wir erlaubten uns diese lange Abschweifung von unserem Grundthema, weil die hier auseinandergesetzte Regelmäßigkeit in dem konsekutiven Befallenwerden der verschiedenen Zellsysteme im Organismus unter dem Einfluß im Blute kreisender Gifte uns, wie aus dem folgenden ersichtlich, eine genaue Orientierung über die Entstehungsweise der verschiedenen Arten von Lebercirrhose ermöglicht.

Wir wenden uns nun in erster Linie zur Betrachtung der *biliären Lebercirrhose*. Bekanntlich wird dieselbe durch Verschluß des Ductus choledochus, mit anderen Worten, durch eine *örtlich* wirkende Schädlichkeit hervorgerufen. Wenn ein Verschluß des gemeinsamen Gallenganges durch einen Stein zustande kommt oder der Gang von außen her zusammengedrückt wird, so entsteht eine Gallenstauung, welche wiederum die Erscheinungen einer *Cholangitis* mit folgender *Pericholangitis* hervorrufen kann. Die unter derartigen Bedingungen entstehende Lebercirrhose kann selbstverständlich nicht mit einem mehr oder minder deutlich ausgesprochenen *Milztumor* einhergehen, da die *Milz* nur auf die ätiologischen Faktoren, welche durch den Gesamtkreislauf auf sie einwirken, mit Hyperplasie reagiert, sich aber natürlicherweise mehr oder weniger gleichgültig den Vorgängen gegenüber verhält, welche sich in den einzelnen Organen unter dem Einfluß von *lokal* wirkenden Schädlichkeiten abspielen. Wird zuweilen doch eine unbedeutende Vergrößerung der Milz beobachtet, so wird sie nicht durch Hyperplasie, sondern durch Blutstauung bewirkt, welche wiederum durch den Druck der erweiterten Gallengänge auf die Verzweigungen der *v. portae* hervorgerufen wird.

Wir erwähnten bereits, daß *Charcot* und *Gombault* die histologischen

Veränderungen bei der biliären Cirrhose denjenigen für völlig übereinstimmend halten, welche bei der hypertrophischen Cirrhose *Hanots* beobachtet werden. Wir werden weiter sehen, daß diese Übereinstimmung nur cum grano salis aufzufassen ist. Wir glauben, daß eine völlige Übereinstimmung schwer zu erwarten sei, schon infolge der großen Verschiedenheit zwischen der biliären Cirrhose und der Cirrhose *Hanots* in pathogenetischer Hinsicht. Das Vorhandensein eines großen Milztumors bei der Cirrhose *Hanots* beweist, daß wir es bei dieser Krankheit mit einem Agens zu tun haben, welches im Gesamtkreislauf umläuft. Die Milzvergrößerung bei den Lebercirrhosen wurde lange Zeit als eine Erscheinung gedeutet, welche durch Stauung bewirkt wird. Erst mit der Zeit machte sich die Anschauung gelten, daß diese Vergrößerung eine völlig selbständige Erscheinung sei, welche derselben Ursache entspringt wie die Cirrhose der Leber, und in erster Linie durch eine Hyperplasie ihrer parenchymatösen Elemente zustande kommt. Kommt es zu der Entwicklung des dritten Stadiums, so kann die Milz, wie auch die anderen Organe, insbesondere die Leber, zum Schauplatz eines diffusen interstitiellen Vorgangs werden.

*Posselt*, *Zimmermann* und *Oestreich* weisen darauf hin, daß die Milz bei Lebercirrhose oft von so beträchtlicher Größe sein kann, daß sie bei weitem stärker befallen zu sein scheint, als die Leber selbst. Hieraus schließen sie, daß die Milzvergrößerung bei Lebercirrhose eine völlig selbständige Erscheinung ist und nicht einzig und allein durch die Blutstauung infolge erschwertem Umlaufs im Pfortadersystem bedingt wird. *Boix* fand bei hypertrophischer Lebercirrhose stets eine bedeutende Milzvergrößerung, welche lange vor Auftreten der Lebervergrößerung sich einzustellen pflegte. Wir können nicht umhin, den letzteren Umstand ganz besonders zu betonen, da er mit der Aufeinanderfolge in dem Befallenwerden der Zellsysteme, welche durch die von uns oben aufgestellte pathologische Trias formuliert ist, vollkommen in Einklang steht. Die Hyperplasie des Milzparenchyms bei Lebercirrhose entspricht offenbar dem zweiten Stadium dieser Trias, die interstitiellen Veränderungen in der Leber dem dritten. Als Bestätigung dieser Worte kann der Hinweis *Leichtensterns* auf die „präcirrhotische Milzschwellung“ als erste Vorläufererscheinung einer in ihren ersten anatomischen Anfängen begriffenen Lebercirrhose dienen. „In einer ganzen Reihe von Fällen“, so führt *Leichtenstern* aus, „haben wir bei der Untersuchung von Potatoren große Milzen, mitunter gewaltige Tumoren derselben angetroffen, ohne daß seitens der Zellen, außer einer gewissen Konsistenzzunahme derselben, Erscheinungen vorlagen. Später, zuweilen erst nach Jahren, entwickelten sich dann, als Ursache des präcirrhotischen, kryptogenetischen Milztumors alle Erscheinungen der Lebercirrhose mit definitiver Feststellung derselben durch die Sektion.“

Den *Leichtensternschen* Erfahrungen vollständig entsprechende Verhältnisse werden bekanntlich auch bei der sog. *Bantischen* Krankheit beobachtet, wo die Splenomegalie *lange Zeit* vor dem Auftreten der Lebercirrhose festgestellt wird.

Alle diese Betrachtungen ermöglichen uns eine mehr oder minder klare Vorstellung über alle Staffeln der Entwicklung, welche der anatomische Vorgang bei den verschiedenen Formen der Lebercirrhose durchmacht. Wir wollen mit der hypertrophischen Cirrhose *Hanots* beginnen. Wie erwähnt, zeugt das Dasein einer bedeutend vergrößerten Milz davon, daß bei dieser Erkrankung der schädigende Stoff im Gesamtkreislauf kreist. Ist dies der Fall, so muß es selbstverständlich in erster Linie die parenchymatösen Bestandteile der Leber verändern. Die Leberzellen erleiden verschiedenartige degenerative Veränderungen, wobei zu bemerken ist, daß diese Veränderungen meist mit einer *Vergrößerung des Umfangs* der geschädigten Zellen einhergehen. Daneben werden auch Leberzellen mit Kernteilungsfiguren angetroffen. Es ergibt sich eine *Vergrößerung des Umfanges des Leberparenchyms*. Infolge dieser Vergrößerung werden aber unvermeidlich die Gallengänge zusammengedrückt, wodurch in ihnen eine Gallenstauung zustande kommt. Da auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß die hypertrophischen Leberzellen mehr Galle als in der Norm bilden, so entsteht offenbar ein Mißverhältnis zwischen der Menge der gebildeten Galle und dem Grade der Durchgängigkeit der Gallengänge. Dieses Mißverhältnis bildet die Hauptursache des bei Cirrhose *Hanots* stets stark ausgeprägten Ikterus.

Die Gallengänge können gleichzeitig mit den Leberzellen ergriffen werden. Dagegen ist ein alleiniges Ergriffensein derselben bei der Cirrhose *Hanots* wohl kaum möglich. Im letzteren Falle müßte das im Blute kreisende Gift auch die extrahepatischen Gallengänge schädigen, was aber bei der Cirrhose *Hanots* nicht der Fall ist. Die bei dieser Krankheit entstehende Gallenstauung in den Gallengängen führt zu der Entwicklung einer *Pericholangitis*. Auf diese Weise entsteht in der ersten Zeit ein anatomisches Bild, welches hinsichtlich der Lokalisation des wuchernden Bindegewebes mit denjenigen bei der biliären Cirrhose vollkommen übereinstimmt. Doch können derartige Verhältnisse nur in der *ersten* Zeit beobachtet werden. Allmählich entwickelt sich infolge der Hyperplasie ihrer parenchymatösen Bestandteile eine Vergrößerung der *Milz*. Daneben vollzieht sich auch die lymphoide Umwandlung des gelben Markes der Diaphysen der Röhrenknochen. Letzterer Vorgang entspricht, ebenso wie die Hyperplasie des Milchparenchyms, dem zweiten Stadium der pathologischen Trias.

Entsprechend der Stärke des im Gesamtkreislauf kreisenden Giftes kann es bis zum *dritten* Stadium der Trias kommen, d. h. bis zur Hyperplasie des Bindegewebstromas der Leber, oder anders bis zum Eintreten

von *diffusen* interstitiellen Veränderungen in derselben. Mit der Entwicklung der letzteren tritt natürlich noch ein neuer Faktor hinzu, welcher die Zusammenpressung der Gallengänge verstärkt und somit auch die Gallenstauung in derselben begünstigt. Die Bindegewebswucherung aber, welche sich infolge der Gallenstauung in der Form einer *Pericholangitis* entwickelt hat, verschwindet dann in der Masse des diffus hyperplasierten Stromas, indem sie mit ihr sozusagen zusammenfließt.

Der Umstand, daß die hypertrophische Cirrhose *Hanots*, deren Grundlage nicht selten eine diffuse interstitielle Hepatitis bildet, in der ersten Periode ein für biliäre Cirrhose charakteristisches anatomisches Bild darstellt, ist die Ursache des Streites zwischen denjenigen Forschern, welche das Vorhandensein diffuser interstitieller Leberveränderungen bei dieser Krankheit anerkennen, und denjenigen, welche dieselbe Cirrhose mit der biliären gleichstellen. Wahrscheinlich handelte es sich bei verschiedenen Untersuchern um verschiedene Stadien der Entwicklung des anatomischen Vorganges.

Wenn bei der Lebercirrhose das im Blut kreisende Gift stark genug ist, um diffuse interstitielle Veränderungen in den Organen hervorzurufen, so eröffnet sich die Möglichkeit der verschiedenartigen Verbindungen. Dabei wird nicht die Gesetzmäßigkeit in der Schädigung des Parenchyms der Organe beobachtet, welche wir früher geschildert haben, und welche allein von dem biologischen Werte der Zellen, aus welchen das betreffende Parenchym besteht, bestimmt wird. Das bindegewebige *Stroma* ist hinsichtlich des biologischen Wertes der dasselbe bildenden Zellen überall gleich, wie in den lymphoiden, so auch in den parenchymatösen Organen. Daher ist der Grund, weshalb in dem einen Organe diffuse interstitielle Veränderungen aufgetreten sind, während es in einem anderen nicht dazu gekommen ist, nicht in der Nachfolgerschaft zu suchen, sondern diese Frage gehört vielmehr zum Problem des *locus minoris resistentiae*.

Infolgedessen entstehen bei der Lebercirrhose diffuse interstitielle Veränderungen entweder nur in der Leber, wobei der anatomische Vorgang in Milz in dem Stadium der Hyperplasie ihrer *parenchymatösen* Bestandteile bleibt, oder aber es entwickeln sich die Veränderungen, die dem *dritten* Stadium der Trias entsprechen, nur in der Milz, während in der Leber sich nur Veränderungen seitens des Parenchyms und *umschriebene* Wucherungen des Bindegewebes in Form von *Pericholangitis*, welche sich in der Anfangsperiode der Erkrankung gebildet haben, vorfinden lassen. Schließlich ist noch eine dritte Verbindung denkbar, welche durch diffuse interstitielle Veränderungen wie in der Milz, so auch in der Leber gekennzeichnet wird.

Dieselbe Uneinigkeit, wie bei den Lebercirrhosen, welche mit Ikterus einhergehen, herrscht unter den Forschern auch hinsichtlich der Cirrhose

ohne Ikterus resp. der Cirrhose *Laënnecs*. Während die einen das Wesen der anatomischen Veränderungen bei dieser Cirrhose in einer *Phlebitis* mit nachfolgender *Periphlebitis* erblicken, glauben andere, daß es sich hierbei ausschließlich um eine diffuse interstitielle Hepatitis handle. Der Grund dieser Uneinigkeit ist demjenigen sehr ähnlich, welchen wir bei der Cirrhose *Hanots* fanden. Davon können wir uns auf folgende Weise überzeugen.

Neben den Fällen von Cirrhose ohne Ikterus, welche mit Milzhyperplasie einhergehen, kommen nicht selten Fälle vor, wo letztere fehlt. So fand *Frerichs* in der Hälfte der Fälle von *Laënnecscher Cirrhose* keine Milzschwellung. Die Ätiologie derartiger Fälle beruht weder auf einer Allgemeininfektion noch auf einer Allgemein intoxikation. Gegen die Möglichkeit einer solchen Annahme spricht unbedingt das Fehlen der Milzhyperplasie.

Nach der am meisten verbreiteten Anschauung wird die *Laënnec-sche Cirrhose* hauptsächlich durch giftige Stoffe hervorgerufen, welche in die Leber aus dem Magen-Darmkanal übertragen. Wir führen sehr oft in den Verdauungsschlauch verschiedene Genussstoffe ein, von denen in erster Linie der Alkohol zu nennen wäre. Letzterer wird fast ausschließlich von den Venen des Magens und des Darmes aufgesaugt. Von hier aus gelangt er in die Pfortader und in deren Verzweigungen innerhalb der Leber. Als durchaus nicht gleichgültiger Körper ruft der Alkohol, entsprechend dem Satze *ubi irritatio, ibi affluxus*, in den letzteren die Erscheinungen der *Phlebitis* und folgender *Periphlebitis*, bzw. solche Veränderungen hervor, die unter dem Namen *portale Cirrhose* bekannt sind.

Die Bezeichnung *Alkohol* wird gewöhnlich für Äthylspiritus gebraucht, welcher bei der Gärung der Glucose gewonnen wird. Dabei entstehen noch als Nebenprodukte *Propyl*-, *Isobutyl*- und *Isoamylalkohol*, welche das Produkt bilden, welches wir als *Fusel* bezeichnen. Von anderen Stoffen, die bei der Gärung der Glucose entstehen, ist das *essigsaure Aldehyd* zu nennen. Die Beobachtungen haben gezeigt, daß der Isoamylalkohol und das Aldehyd am schädlichsten wirken. Demgemäß üben die jungen ungenügend vergorenen Weine die stärkste Wirkung aus, da sie größere Mengen nicht völlig oxydierter Produkte enthalten. Die älteren Getränke rufen gewöhnlich nur unbedeutende Symptome hervor. Letzteres kann dadurch erklärt werden, daß beim Lagern das essigsaure Aldehyd allmählich in Essigsäure übergeht, welche sich mit dem Isoamylalkohol vereinigt und das völlig unschädliche Äther bildet. Wenn wir noch hinzufügen, daß die Oxydierbarkeit der verschiedenen Alkohole keine gleiche ist, so wird uns verständlich, weshalb bei Abusus im Baccho die chemische Zusammensetzung des Getränktes nicht gleichgültig ist.

Die Leber ist dasjenige Organ, in welches der Alkohol zu allererst gelangt, nachdem er von den Venen des Magen-Darmkanals aufgesaugt

worden ist. In der Leber wird derselbe zum größten Teil oxydiert und macht wahrscheinlich auch noch irgend welche andere Umwandlungen durch. Diese letzteren Veränderungen bedeuten eben die entgiftende Funktion der Leber. Das nächste Organ, in welchem der Alkohol Umwandlungen unterliegt, ist die *Lunge*. In den Lungen wird der Alkohol nicht nur verwandelt, sondern, bekanntlich, zum Teil auch in unverändertem Zustande ausgeschieden. Aus den Lungen tritt der Alkohol in das linke Herz und von hier aus in das Aortensystem über.

Die Menge des Alkohols, welche in das Aortensystem gelangt, ist natürlich geringer, als diejenige, welche von der v. portae aufgenommen wird. Sie hängt von vielen Bedingungen ab, wie, z. B., von dem Zustande der Leber und der Lungen, von dem Grade der Oxydierbarkeit der Bestandteile des Getränktes und, schließlich auch von der Menge desselben, welche *mit einem Male* eingeführt worden ist. Es ist zweifelsohne nicht gleichgültig, ob eine Flasche Wein mit einem Male oder in mehreren Portionen allmählich geleert wird. Je geringer die Menge des Alkohols, welche mit einem Male aufgenommen wird, desto leichter können Leber und Lunge ihre Aufgabe leisten, desto geringer also die Menge, welche in das Aortensystem übergeht.

Auf der ganzen Strecke von den Magen-Darmvenen bis zum linken Herzen spielt der Alkohol die Rolle eines nur *örtlich* wirkenden Reizes, welcher somit bloß *umschriebene* Bindegewebswucherungen in der Leber verursacht. Selbstverständlich darf man unter solchen Bedingungen keine Milzhyperplasie erwarten, sowie auch keine anderen Erscheinungen, welche dem zweiten Stadium der pathologischen Trias entsprechen. Letztere können erst dann auftreten, wenn der Alkohol in dem Aortensystem kreist, mit anderen Worten, wenn er aus einem lokalen Reizmittel zu einem *allgemeinen* toxischen Agens wird, welches auf dem Wege des Gesamtkreislaufs seine Wirkung entfaltet.

Der Alkohol bewahrt der Leber gegenüber seinen Charakter als *lokal* wirkendes Moment nur unter zwei Bedingungen: *erstens* wenn er in Form von feineren spirituosen Getränken aufgenommen wird, d. h. von solchen, welche rasch oxydierbare Alkohole enthalten, und *zweitens*, wenn die Spirituosen, welcher Sorte auch immer, *pro dosi* in derart geringen Mengen genossen werden, daß die Leber, in ihrer Funktion als Schranke für den übrigen Körper, sie zu bewältigen vermag. Werden jedoch spirituose Getränke zu sich genommen, die aus schwer oxydierbaren Alkoholen bestehen, und überdies *pro dosi* in großer Menge, so entgeht ein bedeutender Teil derselben der entgiftenden Funktion der Leber und gelangt in das Aortensystem. Im letzteren Falle gewinnt der Alkohol den Charakter eines *allgemeinen* toxischen Agens, und dann erst verursacht derselbe eine Schädigung der verschiedenen Zellen-

systeme mit den gesetzmäßigen Folgeerscheinungen, welche in der pathologischen Trias vorgesehen ist.

Zu allererst werden die *spezifischen* Zellen der parenchymatösen Organe resp. die Leberzellen geschädigt, welche degenerieren (1. Stadium), hierauf erleidet das Parenchym der Milz eine Hyperplasie, wobei gleichzeitig auch die Umwandlung des gelben Knochenmarks der Diaphysen der Röhrenknochen in lymphoides stattfinden kann (2. Stadium), und schließlich kann es zu einer Hyperplasie des bindegewebigen Stomas der Organe und insbesondere des Stomas der Leber kommen, d. h. es können in der letzteren diffuse interstitielle Veränderungen auftreten, mit welchen dann das *periphlebitische* Bindegewebe, das sich infolge der lokalen Reizwirkung des Alkohols gebildet hat, als dieser das Pfortadersystem passierte.

So sehen wir denn, daß bei der *Laënnecschen* Lebercirrhose die anatomischen Veränderungen verschiedenartig sein können, je nachdem, ob der Alkohol in das Aortensystem übertritt oder nicht, und ist dieses der Fall, so von seiner Menge. Wird er restlos in der Leber verbrannt; so beschränkt sich der Vorgang auf eine *portale* Cirrhose *ohne* Milztumor. Gelangen aber größere oder geringere Mengen des Alkohols in die Aorta, so können sich entsprechend seiner Menge zu der *portalen* Cirrhose Erscheinungen gesellen, welche dem zweiten Stadium der Trias entsprechen (Hyperplasie des Milzparenchyms und des Knochenmarks), und es kann schließlich zum dritten Stadium der Trias kommen, also zu dem Auftreten diffuser interstitieller Veränderungen entweder in der Leber oder in der Milz oder gleichzeitig in beiden Organen.

Wenn wir diese Verschiedenheit der anatomischen Veränderungen bei der *Laënnecschen* Cirrhose berücksichtigen, werden wir begreifen, warum die einen bei dieser Krankheitsform in der Leber Erscheinungen einer Phlebitis und Periphlebitis beschrieben haben, während andere das Bild einer diffusen interstitiellen Hepatitis vorfanden. Der Grund dieser Meinungsverschiedenheit ist demjenigen entsprechend, durch welchen wir den Widerstreit der Meinungen über die Cirrhose *Hanots* erklärt haben. Er besteht darin, daß die Forscher verschiedene Stadien des anatomischen Prozesses beschrieben haben.

Die *Laënnecsche* Cirrhose kann auch ohne vorangehende portale Cirrhose entstehen, nämlich in denjenigen Fällen, wenn das Gift in die Leber nicht durch Resorption aus dem Magen-Darmkanal gelangt und wenn eine allgemeine Intoxikation oder Infektion vorliegt. Ist das Gift stark genug um den anatomischen Vorgang bis zum dritten Stadium der pathologischen Trias fortschreiten zu lassen, so kommt es in derartigen Fällen *ausschließlich* zur Entwicklung einer diffusen interstitiellen Hepatitis, da ja kein Faktor vorhanden ist, welcher bewirken könnte, daß die Wucherung des Bindegewebes nur in einer bestimmten Richtung

stattfindet, sich auf irgendeinen Teil der Leber resp. auf die Gegend der Pfortaderverzweigungen beschränkt.

Die Fälle von *Laënnecscher Lebercirrhose*, welche unter der Einwirkung einer allgemeinen Intoxikation oder Infektion zustandegekommen sind, erscheinen, wenn die erwähnten Agentien stark genug gewesen sind, um das dritte Stadium der Trias, d. h. die diffusen interstitiellen Veränderungen in der Leber hervorrufen, anatomisch der *Hanotschen Cirrhose* sehr ähnlich, da ja bei der letzteren bei genügend starker Gifteinwirkung auch eine diffuse interstitielle Hepatitis entsteht. Es fragt sich nun, weshalb denn diese Fälle *Laënnecscher Lebercirrhose* niemals von Ikterus begleitet sind, während derselbe bei der Cirrhose *Hanots* niemals fehlt? Bei der *Hanotschen Cirrhose* sind zwei Momente für die Entstehung der Gelbsucht verantwortlich: 1. Kompression der Gallengänge durch die in ihrem Umfange vergrößerten Leberzellen und 2. Kompression derselben Gänge durch das wuchernde Bindegewebe. Bei der *Laënnecschen Cirrhose* ist das zweite Moment vorhanden, während das erste vollständig fehlt, da in dem Leberparenchym entgegen der *Hanotschen Cirrhose* nicht hypertrophische, sondern atrophische Prozesse überwiegen. Infolgedessen wird bis zu gewissen Grenzen die Möglichkeit der Entstehung eines Mißverhältnisses zwischen der Menge der gebildeten Galle und dem Grade der Durchgängigkeit der Gallengänge beseitigt.

Die Verkleinerung des Umfanges des Leberparenchyms, welche bei der *Laënnecschen Cirrhose* entsteht und welche dadurch zustande kommt, daß die Degeneration der Leberzellen mit ihrem Zerfall einhergeht, erreicht im *atrophischen* Stadium dieser Krankheit einen besonders hohen Grad. Die Zusammenpressung, welche die Gefäße (Gallen- und Blutgefäße) erleiden, wächst entsprechend der fortschreitenden Wucherung des Bindegewebes und wird besonders stark bei der Schrumpfung des letzteren. Im weiteren Krankheitsverlauf übt das krankheitserregende Agens eine größere Wirkung auf die Leberzellen, als auf die Gefäße aus. Die letzteren werden nur stärker zusammengedrückt, während die Leberzellen nicht nur unter diesem wachsenden Druck, sondern auch unter der *unmittelbaren* Einwirkung der giftigen Schädlichkeit zu leiden haben. Infolgedessen kommt es zu bedeutender Atrophie der Zellen und zu einer mit diesem Vorgang eng verbundene Abnahme der gebildeten Galle. Diese Abnahme wird mit der Zeit so groß, daß die gesamte gebildete Galle mehr oder minder leicht selbst durch stark komprimierte Gallengänge dringen kann. Unter solchen Umständen ist selbstverständlich das Entstehen der Gelbsucht völlig ausgeschlossen.

Aus dieser Erklärung der Ursache der Abwesenheit von Gelbsucht bei denjenigen Formen der *Laënnecschen Cirrhose*, deren Grundlage diffuse interstitielle Veränderungen bilden, tritt deutlich der nahe Zusammenhang zwischen Formen der Lebercirrhose und der Cirrhose

*Hanots* im Stadium der diffusen interstitiellen Hepatitis hervor. Dieselbe Erklärung gibt schon a priori Grund zu der Annahme der Möglichkeit eines Übergangs der *Hanotschen* Cirrhose in die Cirrhose *Laënnecs*. Wenn im Laufe der Cirrhose *Hanots* das im Blute kreisende Gift sich dermaßen verstärkt, daß die atrophischen Vorgänge im Leberparenchym den hypertrophischen gegenüber überhandnehmen, so muß der vergrößerte Umfang des Leberparenchyms abnehmen. Somit wird auch der wichtigste Grund für die Entstehung der Gelbsucht beseitigt. Fälle von Übergang hypertrophischer Lebercirrhose in atrophische sind von vielen Untersuchern beobachtet worden, unter welchen insbesondere *Führbringer* sowie *Lenhartz* zu nennen wären. Außerdem ist eine Reihe von Forschern auf Grund ihrer Untersuchungen zur Überzeugung gekommen, daß die hypertrophische Lebercirrhose nur das erste Stadium der *Laënnecschen* Cirrhose bildet.

Diese hier erörterte Pathogenese der verschiedenen Arten von Lebercirrhose bietet nun aber, wie ich annehmen zu dürfen glaube, genügende Grundlage für eine neue Klassifikation. Die Behauptung *Quinckes*, „jede Klassifikation der Cirrhosen habe etwas gezwungenes und tue den Tatsachen Gewalt an“, erscheint mir nämlich nur bis zu einer bestimmten Grenze richtig. Indem ich der Einteilung der Lebercirrhosen das pathogenetische Prinzip zu Grunde lege. Ich glaube zwei Kategorien unterscheiden zu dürfen: 1. Cirrhosen, welche ohne Milzhyperplasie einhergehen und 2. Cirrhosen, welche von einer solchen begleitet werden.

Zur ersten Kategorie gehören diejenigen Fälle, wo eine *umschriebene* Wucherung des Bindegewebes in der Leber stattfindet, welche sich entsprechend dem Satze *ubi irritatio, ibi affluxus*, entwickelt und durch einen örtlich wirkenden Reiz hervorgerufen wird. Hierzu gehört die sog. *biliäre* Cirrhose, bei welcher der anatomische Prozeß sich in *Cholangitis* und nachfolgender *Pericholangitis* äußert. Ursache dieser Cirrhose ist der Verschluß des Ductus choledochus. Zu derselben Kategorie gehört die *portale* Cirrhose, d. h. die Cirrhose ohne Ikterus, welche in einer *Phlebitis* und nachfolgender *Periphlebitis* der Pfortaderzweige besteht und welche ohne Milzhyperplasie einhergeht. Auch die Cirrhosis *cardiaca* muß in diesem Zusammenhange erwähnt werden. Zu der zweiten Kategorie der Lebercirrhosen gehören die Fälle, welche von einer Milzhyperplasie begleitet werden, wobei, wie das Parenchym, so auch das Stroma von dem hyperplastischen Vorgang ergriffen werden können. Zu dieser Kategorie zählen wir diejenigen Fälle der *Hanotschen* und *Laënnecschen* Cirrhose, bei denen das im Gesamtkreislauf umlaufende toxische Agens den anatomischen Vorgang bis zum dritten Stadium der pathologischen Trias, d. h. bis zu dem Auftreten von *diffusen* interstitiellen Veränderungen in der Leber, gebracht hat. In den Fällen, welche zur zweiten Kategorie gehören, besitzt das ätiologische Agens

somit nicht einen lokalen, sondern einen *allgemeinen* Charakter, und die durch dasselbe hervorgerufene Bindegewebswucherung ist nicht umschrieben, sondern gleichmäßig ausgebreitet. Übrigens kann keine scharfe Grenze zwischen diesen beiden Kategorien der Lebercirrhosen gezogen werden. Wie bereits erwähnt, sind die anatomischen Veränderungen in den ersten Stadien der Cirrhose *Hanots* denjenigen sehr ähnlich, welche bei der *biliären* Cirrhose beobachtet werden können; ebenso wie die anatomischen Veränderungen, welche für die *portale* Cirrhose charakteristisch sind, auch in den Anfangsstadien der *Laënnec-schen* Cirrhose zustande kommen können, diejenigen Fälle natürlich ausgenommen, welche durch giftige Stoffe hervorgerufen werden, welche in die Leber nicht durch die Pfortader gelangen, sondern auf sie einwirken, insofern sie im allgemeinen Kreislaufsystem umlaufen. Daraus kann zunächst gefolgt werden, daß zwischen der ersten und der zweiten Kategorie der Lebercirrhose ein Verbindungsglied vorhanden sein muß. Dieses Verbindungsglied wird durch diejenigen Fälle von *Hanotscher* und *Laënnecscher* Cirrhose gebildet, in denen sich der anatomische Vorgang bereits bis zum zweiten Stadium der Trias entwickelt hat, d. h. in denen schon eine Milzhyperplasie besteht, in der Leber jedoch noch keine *diffusen* interstitiellen Veränderungen zustandegekommen sind, wo also die Bindegewebswucherung noch auf eine Pericholangitis oder Periphlebitis *lokalisiert* bleibt.

Auch zwischen den Lebercirrhosen, welche zu der *zweiten* Kategorie gehören, kann keine scharfe Grenze gezogen werden. Mit anderen Worten es besteht keine scharfe Grenze zwischen der Cirrhose *Hanots* und der *Laënnec-schen* Cirrhose.

Wir haben bereits erwähnt, daß viele Forscher Fälle von Übergang der hypertrophischen Lebercirrhose in eine atrophische Form beobachtet haben. Solch eine Verwandlung ist leicht denkbar. Es genügt, daß das Gift sich soweit verstärkt, um die atrophischen Prozesse im Leberparenchym über die hypertrophische überhand nehmen zu lassen. Sodann stellt sich eine Übereinstimmung zwischen der Menge der gebildeten Galle und dem Grade der Durchgängigkeit der Gallengänge ein, deren Folge wiederum das Verschwinden der Gelbsucht ist. Andererseits ist bemerkenswert, daß die Fälle von atrophischer Lebercirrhose, welche mit Ikterus einhergehen, gar nicht selten sind (*Ackermann* u. a.). *Freyhan* konnte zwei Fälle von *Laënnec-scher* Cirrhose im Stadium der granulären Atrophie mit stark ausgesprochener Gelbsucht beobachten, in denen bei der Autopsie kein Verschluß der großen Gallengänge gefunden wurde. Damit bei der *Laënnec-schen* Cirrhose Gelbsucht entstehe, muß sich ein Mißverhältnis zwischen der Menge der gebildeten Galle und dem Durchgängigkeitsgrade der Gallengänge einstellen. Diese Bedingung kann leicht in Erfüllung gehen, wenn nämlich die Schrumpfung des Binde-

gewebes ungleichmäßig vor sich geht, infolgedessen in den Teilen der Gallengänge, welche vor diesen stärker geschrumpften Stellen liegen, eine Gallenstauung entsteht.

Die Ursachen der Gelbsucht bei den Lebercirrhosen und insbesondere bei der Cirrhose *Hanots* führten wir auf *mechanische* Verhältnisse zurück. Übrigens wird andererseits hervorgehoben, daß die Gelbsucht bei der letzteren als eine *hämolytische* zu betrachten sei. Ein Anhänger dieser Anschauung ist *Eppinger*, welcher als Beweis für die Richtigkeit dieser Deutung die Tatsache anführt, daß bei der *hypertrophischen Cirrhose Hanots* in den Diaphysen der Röhrenknochen nicht selten *rotes* Mark gefunden werden kann. Letzterer Umstand zeugt nach *Eppinger* von einer erhöhten Mehrbildung der roten Blutkörperchen, welche infolge ihrer ebenfalls erhöhten Zerstörung zustandekommt. Wir können aber diesen Hinweis auf das rote Knochenmark nicht als Beweis gelten lassen, weil rotes Knochenmark nicht weniger oft in den Diaphysen der Röhrenknochen auch bei *atrophischer* Lebercirrhose resp. bei einer Cirrhose, welche gewöhnlich ohne Ikterus einhergeht, gefunden wird.

Überhaupt genügt das Vorhandensein des roten Knochenmarks in den Diaphysen der Röhrenknochen durchaus nicht, um in diesem Falle eine Blutkrankheit anzunehmen. Daß rote Knochenmark gehört in gleicher Weise wie die hyperplastische Milz zum zweiten Stadium der pathologischen Trias. Es entsteht entsprechend der gesetzmäßigen Aufeinanderfolge in der Entwicklung des pathologischen Vorgangs und tritt bei den verschiedensten Krankheiten auf, wenn die Noxe dieser Krankheiten stark genug ist, um die anatomischen Veränderungen bis zum erwähnten zweiten Stadium fortschreiten zu lassen.

Als Beweis gegen den *hämolytischen* Charakter der Gelbsucht bei der Cirrhose *Hanots* könnten wir *Eppingers* eigene Worte anführen: „Da wir gesehen haben, wie relativ häufig im Anschluß an einen Icterus catarrhalis sich das klinische Krankheitsbild der *hypertrophischen Lebercirrhose* entwickeln kann, so rechnen wir mit der Möglichkeit, ob nicht jene Gifte, die beim Icterus catarrhalis sich in erster Linie gegen die Leber richten, gelegentlich auch imstande sein könnten, die Milz so zu schädigen, daß es im weiteren Verlaufe zu einer *Sclerose hypertrophique pulpaire* kommt.“

Dieser Behauptung *Eppingers* folgen wir gern. Sie läßt sich einerseits mit den Anschauungen von *Eppinger* selbst über die Entstehung des Ikterus bei der Cirrhose *Hanots* nur schwer vereinen, andererseits findet in diesen Worten ein Gedanke Ausdruck, welcher sich demjenigen der gesetzmäßigen Aufeinanderfolge in der Erkrankung der verschiedenen Zellsysteme nähert, der die Grundlage der pathologischen Trias bildet.

Neben dem roten Knochenmark hat *Eppinger* auch den Umstand hervorgehoben, daß die splenomegalischen Lebercirrhosen oft mit einer

Anämie einhergehen, welche ihrem Charakter nach sich der perniziösen Anämie nähert. Dieser Umstand kann seiner Meinung nach auch als Beweis für eine gesteigerte Hämolyse gelten. Man könnte hinzufügen, daß eine Lebercirrhose nicht nur bei perniziöser Anämie vorgefunden wird, sondern auch bei anderen Blutkrankheiten, wie z. B. bei Leukämie (*Ponjick*), bei Erythrämie (*Mosse, Türck u. a.*). Als klassisches Beispiel einer Kombination von Bluterkrankung und Lebercirrhose kann die sog. *Morbus Banti* dienen. Alle Forscher, welche Fälle von mit einer Blutkrankheit verbundenen Lebercirrhose beschrieben haben, suchen nach dem ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen. Dabei ist bis jetzt noch niemand auf den Gedanken gekommen, daß beide Erkrankungen die Folge ein und derselben Ursache bilden können. Finden wir z. B. bei einem Kranken gleichzeitig Myokarditis und Lebercirrhose, oder aber Lebercirrhose und interstitielle Nephritis, so denken wir nicht an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten, weil wir sehr genau wissen, daß die erwähnten Krankheiten durch *unmittelbare Einwirkung* desselben oder verschiedener wirksamer Stoffe hervorgerufen worden sind.

Die anatomischen Veränderungen bei den Blutkrankheiten entstehen in einer gesetzmäßigen Ordnung, welche der pathologischen Trias entspricht. Doch zeichnet sich diese Gesetzmäßigkeit hierbei durch einige Besonderheiten aus, welche darin bestehen, daß die Wucherung der parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe, die den Inhalt des zweiten Stadiums der Trias bildet, mit einer *Embryonalisierung* resp. *Entdifferenzierung* dieser Gebilde einhergeht. Diese Entdifferenzierung bildet die wichtigste Ursache der Kachexie, welche sich bei den meisten Blutkrankheiten entwickelt. Sie führt auch einerseits zu einer Veränderung der normalen Leukopoese selbst bis zum Auftreten von leukämischen Blutveränderungen. Andererseits werden infolge der Entdifferenzierung der erythroblastischen Gebilde dieselben weit von dem Typus des normalen Normoblasts entfernt. Dadurch wird die Regeneration der Erythrocyten in nicht geringem Maße gehemmt. Letzterer Umstand führt unvermeidlich zur Entwicklung einer *Anämie*.

Nach alledem können wir uns leicht eine Vorstellung darüber bilden, auf welche Weise eine Kombination von Lebercirrhose und Blutkrankheit zustandekommen kann. Das im Blute kreisende Gift, welches die cirrhotischen Veränderungen in der Leber bewirkt, müßte zur Zeit der Wucherung des Parenchyms der blutbildenden Organe stark genug sein, um eine Entdifferenzierung resp. Embryonalisierung der wuchernen parenchymatösen Zellen dieser Organe hervorzurufen. Dabei können verschiedene Bestandteile (leukoblastische oder erythroblastische) diesem Entdifferenzierungsvorgange unterliegen.

Dem entsprechend wird sich auch das eine oder das andere klinische Krankheitsbild entwickeln.

Jedes Gift, welches im Blute kreist, wirkt bis zu einem gewissen Grade hämolytisch, aber nicht immer sind die Folgen der Hämolyse sichtbar, da oft die Mengenabnahme der Erythrocyten durch die ausgleichende Tätigkeit des Knochenmarks, die sich in erhöhter Umbildung von Normoblasten, verdeckt wird. Eine Anämie tritt erst hervor, wenn das Gift stark genug ist, um eine Entdifferenzierung der Normoblasten, welche teilweise infolge des Kompensationsimpulses, teilweise unter der Einwirkung desselben Giftes wuchern, hervorzurufen. Von diesem Standpunkte aus glauben wir die Pathogenese der *Bantischen* Krankheit betrachten zu müssen.

Die Wucherung des Parenchyms des Knochenmarkes ist in den meisten Fällen von *Hanotscher* und *Laënnecscher* Cirrhose zu verzeichnen. Von *Anämie* werden aber diese Formen der Lebercirrhose nur dann begleitet, wenn eine tiefer eingreifende Wucherung vorliegt, d. h. eine Neubildung, welche zur Entdifferenzierung resp. Embryonalisation der in Neubildung begriffenen Zellen führt. Auf diese Weise entsteht also der *Bantische* Symptomenkomplex, welcher seinem Wesen nach eine *Laënnecsche* Cirrhose darstellt, die mit Embryonalisation des Parenchyms des Knochenmarkes einhergeht.

*Banti* selbst hat bekanntlich das Wesen dieser Krankheit in einer anatomischen Veränderung der Milz erblickt, die er als *Fibroadenie* charakterisierte, und die darin besteht, daß die retikulären Fasern auf Kosten der Pulpa an Umfang zunehmen, während die Lymphknötchen eine so starke Atrophie erleiden, daß sie sich in sklerotische Knötchen verwandeln können. Infolge dieser Verwandlungen bildet die Milz Gifte, welche einerseits Anämie, andererseits cirrhotische Veränderungen in der Leber hervorrufen.

In bezug auf diese soeben erwähnten anatomischen Veränderungen der Milz muß vor allem hervorgehoben werden, daß sie für die *Bantische* Krankheit durchaus nicht spezifisch sind, da sie sehr oft auch bei der gewöhnlichen *Laënnecschen* Cirrhose vorgefunden werden können. Bei der letzteren geht die diffuse Hyperplasie des Milzstromas nicht selten mit einem gleichartigen Vorgang in der Leber einher. Die Ursache dieser Vorgänge haben wir bereits auseinandergesetzt.

*Banti* stützt seine Anschauung über die Entstehung der nach ihm genannten Krankheit unter anderem durch einen Hinweis auf die günstige Wirkung der *Splenektomie*. Doch konnten bei den Untersuchungen der entfernten Milz auch Beweise gegen die erwähnte Anschauung von *Banti* gefunden werden. Da diese Operation in der letzten Zeit sehr oft bei *Morbus Banti* ausgeführt wird, hatten wir die Möglichkeit, uns davon zu überzeugen, daß die herausgenommene Milz bei der mikroskopischen

Untersuchung das Bild einer Hyperplasie der *parenchymatösen* Bestandteile aufwies, während keinerlei Veränderungen seitens des Milzstromas vorlagen. Davon zeugen die Fälle von *Chiari*, *Umber*, *Luce* u. a. Diese Fälle beweisen, daß die sclerotischen Veränderungen der Milz bei *Morbus Banti* mit derselben Gesetzmäßigkeit eintreten, wie die interstitiellen Erkrankungen in jedem anderen Organe, d. h. ihnen geht stets das Stadium der *parenchymatösen* Veränderungen voraus. Wenn aber dem so ist, wenn der *Banti*sche Symptomenkomplex mehr oder minder ausgebildet sein kann, auch bei einer ausschließlichen Hyperplasie des Parenchyms der Milz, so kann von keiner *spezifischen* Beziehung der „*Fibroadenie*“ zu der Pathogenese dieses Leidens die Rede sein.

In bezug auf die Entstehungsweise der Lebercirrhose kamen wir, wie bereits hervorgehoben, zum Schluß, daß der anatomische Prozeß in der Milz und in der Leber keineswegs immer gleichen Schritt halten. Es können nämlich verschiedenartige Kombinationen stattfinden. So kann, z. B. das *dritte* Stadium der Trias in beiden Organen zur Entwicklung gelangen, oder es können die für dieses Stadium charakteristischen Veränderungen nur in der Leber auftreten, während es in der Milz nur zur Hyperplasie des *Parenchyms* kommt. Gerade um diese letztere Verbindung hat es sich in den Fällen von *Chiari*, *Umber* und *Luce* gehandelt.

Die günstige Wirkung, welche bei dem *Morbus Banti* durch *Entmilzung* erreicht wird, kann auch nicht als zwingender Beweis für die Richtigkeit der Anschauung von *Banti* gelten; können ja derartige günstige Wirkungen durch Splenektomie auch bei Lebercirrhosen erzielt werden. Darin zeugen die von *Eppinger* veröffentlichten Kranheitsfälle. Berücksichtigen wir andererseits, daß die Splenektomie das Befinden der Kranken auch bei einigen anderen Krankheiten günstig beeinflußt, wie z. B. bei einigen Formen von hämorrhagischer Diathese, nicht selten auch bei perniziöser Anämie, so wie bei akuter gelber Atrophie der Leber, so dürfen wir vermuten, daß der therapeutische Erfolg der Entmilzung bei diesen *verschiedenartigen* Krankheiten nicht mit den Besonderheiten ihrer Entstehungsweise zusammenhängt, sondern, daß ihm Ursachen *allgemeiner* Art zugrunde liegen.

Die soeben ausgesprochene Vermutung ist genügender Anlaß der Rolle der Milz bei verschiedenen pathologischen Zuständen des Organismus zu gedenken. Das aus der Literatur bekannte Material gibt uns Ursache anzunehmen, daß der Milz bei derartigen Zuständen eine *negative* Bedeutung zukommt, daß in der Milz die im Blute kreisenden Gifte *aktiviert* werden und daß sie auf diese Weise die Grundlage für infektiöse und toxische Agentien aller Art bildet.

*Makai* gibt auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen der Ansicht Ausdruck, daß die Widerstandsfähigkeit der *entmilzten* Tiere

verschiedenen Bakterien gegenüber in nicht unbedeutendem Maße erhöht ist. Gleichzeitig erwiesen sich die aus dem Blut der entmilzten Tiere gezüchteten Bakterien im Vergleich zu denjenigen, die aus dem Blute der Vergleichstiere stammten, als weniger virulent. *Makai* glaubt, die Milz bilde Aggressine, welche die Virulenz der ins Blut eingedrungenen Keime erhöhen. Die Untersuchungen von *Banti*, *Pugliese* und *Luzatti* zeigten, daß die Blutgifte bei den entmilzten Tieren bedeutend geringere Erscheinungen hervorrufen, als bei den Vergleichstieren. *Blumreich* und *Jakoby* fanden, daß entmilzte Meerschweinchen eine Infektion mit Diphtherie-, Pyocyanus- oder Cholerabacillen viel besser vertragen als normale Tiere. Diese Tatsachen bringen uns dem Verständnis der günstigen Wirkung der Entmilzung bei verschiedenen Erkrankungen näher. Es handelt sich offenbar um eine Schwächung des Virus. Auf dieselbe Weise kann wahrscheinlich auch die Besserung des Zustandes der Cirrhotiker, welche *Eppinger* nicht selten nach einer Splenektomie auftreten sah, erklärt werden.

#### Literaturverzeichnis.

- 1) *Ackermann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 31. — 2) *Ackermann*, Über hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **80**. — 3) *Aufrecht*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **23**. — 4) *Beloussow*, Über die Folgen der Unterbindung des Ductus choled. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **14**. — 5) *Blumreich* und *Jakoby*, Experimentelle Untersuchungen über Infektionskrankheiten nach Milzexstirpation. Berl. klin. Wochenschr. 1892. — 6) *Blumreich* und *Jakoby*, Über die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infektionen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **29**. — 7) *Brauer*, Untersuchungen über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**. — 8) *Banti*, Über den Morbus Banti. Folia Haematol. **10**. — 9) *Boix*, Le foie de dysp. et la cirrhose par auto intox. Thèse de Paris 1894. — 10) *Charcot* et *Gombault*, Arch. de phys. norm. et pathol. 1876. — 11) *Chiari*, Über Morbus Banti. Prager med. Wochenschr. 1902. — 12) *Eppinger*, Die hepato-lien. Erkrankungen. Berlin 1920. — 13) *Eppinger*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **31** u. **33**. — 14) *Ebert*, Zur Kenntnis der hypertrophischen Lebercirrhose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **158**. — 15) *Freyhan*, Klinischer Beitrag zur hypertrophischen Lebercirrhose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **128**. — 16) *Fischler*, Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **3**. — 17) *Frerichs*, Klinik der Leberkrankh. 1861. — 18) *Führer*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892. — 19) *Foá* und *Salvioli*, Zentralbl. f. d. ges. med. Wissensch. 1878, Nr. 33. — 20) *Gerhardt*, Über Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **30**. — 21) *Grohé*, Berl. klin. Wochenschr. 1881, Nr. 44. — 22) *Heinecke*, Zur Kenntnis der prim. Lebercirrhose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **22**. — 23) *Hanot*, Cirrhose hypertr. avec icêtre chron. Paris 1892. — 24) *Jagic*, Normale und pathologische Histologie der Gallencappillaren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **33**. — 25) *Jaccoud*, Klinische Vorlesungen über hypertrophische und venöse Lebercirrhose (russisch). — 26) *Janowski*, Beitrag zur pathologischen Anatomie der bil. Lebercirrhose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**. — 27) *Kirikow*, Ein Fall sog. hypertrophischer Lebercirrhose. Zeitschr. f. klin. Med. **36**. — 28) *Kretz*, Wien. klin.

Wochenschr. 1894, Nr. 20 u. 1900, Nr. 12. — <sup>29)</sup> *Lahousse*, Arch. de biol. 1887. — <sup>30)</sup> *Luce*, Zur Pathologie der Bantischen Krankheit. Med. Klinik 1910. — <sup>31)</sup> *Levi*, Über die Ursache der Lebercirrhose bei Polycyth. Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — <sup>32)</sup> *Lenhartz*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892. — <sup>33)</sup> *Leichtenstern*, zit. bei *Penzoldt* und *Stintzing*, Handb. d. Therapie d. inn. Krankh. Bd. **4**, Jena 1898. — <sup>34)</sup> *Litten* und *Orth*, Berl. klin. Wochenschr. 1877, Nr. 51. — <sup>35)</sup> *Litten*, Klinische Beobachtungen über bil. Formen der Lebercirrhose. Charité-Annalen 1880. — <sup>36)</sup> *Mangelsdorf*, Über bil. Lebercirrhosen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **31**. — <sup>37)</sup> *Mosse*, Polyglob. und Lebererkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. 1914. — <sup>38)</sup> *Makai*, Folia Haematol. **21**, Heft 1. — <sup>39)</sup> *Orth*, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen 1893. — <sup>40)</sup> *Oestreich*, Die Milzschwellung bei Lebercirrhose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **142**. — <sup>41)</sup> *Posselt*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**. — <sup>42)</sup> *Podwyssozki*, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Drüsengewebes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **1**. — <sup>43)</sup> *Ponfick*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **67**. — <sup>44)</sup> *Pugliese* und *Luzatti*, zit. bei *Eppinger*. — <sup>45)</sup> *Pick*, Zur Kenntnis der Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choled. Zeitschr. f. Heilk. **11**. — <sup>46)</sup> *Popoff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **81**. — <sup>47)</sup> *Ruppert*, zit. bei *Janowski*. — <sup>48)</sup> *Rotenstein*, Über chronische Leberentzündungen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892. — <sup>49)</sup> *Simmonds*, Über chronische interstitielle Erkrankungen der Leber. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **27**. — <sup>50)</sup> *Steinhaus*, Über die Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus choled. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**. — <sup>51)</sup> *Stadelmann*, Über chronische Leberentzündungen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892. — <sup>52)</sup> *Sauerhering*, Über multiple Nekrosen in der Leber bei Stauungskiterus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**. — <sup>53)</sup> *Sterling*, Experimenteller Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **64**. — <sup>54)</sup> *Schorr* und *Levy*, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. — <sup>55)</sup> *Stoeök*, Über experimentelle Lebercirrhose usw. Wien. klin. Wochenschr. 1907. — <sup>56)</sup> *Siegenbeck van Heukelom*, Die experimentelle Cirrhosis hep. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **20**. — <sup>57)</sup> *Türk*, Wien. klin. Wochenschr. 1904. — <sup>58)</sup> *Umber*, Zur Pathologie der Bantischen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. **55**. — <sup>59)</sup> *Umber*, Münch. med. Wochenschr. 1912. — <sup>60)</sup> *Zimmermann*, zit. bei *Posselt*.