

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg
[Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen].)

Die Rundzellanhäufungen im periportalen Gewebe der Leber.

Von
Lutz Kettler.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. September 1933.)

Die Zellinfiltrate im periportalen Bindegewebe der Leber sind schon mehrfach in eingehenden Arbeiten behandelt und besonders in kürzeren Mitteilungen und Hinweisen so oft erwähnt, daß es zunächst überflüssig erscheinen könnte, sie zur Grundlage einer neuen Arbeit zu nehmen. Aber wir wissen über ihre Entstehung und ihr Vorkommen noch wenig Sichereres. Oft sogar bestehen falsche Anschauungen über ihr Wesen, die — einmal aufgebracht — ohne Kritik übernommen und mitgeschleppt werden; sie sind dann schwer wieder auszurotten.

Die Geschichte der Entdeckung dieser Infiltrate ist lehrreich: *Virchow* fand 1847 bei Leukämie in der Leber Herde von Rundzellen, die er „Lymphome“ nannte; und in der Folgezeit hielt man alle derartigen Veränderungen im periportalen Gewebe einheitlich für „Lymphome“. Irgendeine Unterteilung gab es nicht. Auch als *Friedreich* außer bei Leukämie bei Typhus solche Herde entdeckte und *Wagner* 1861 ihr Vorkommen bei Scharlach und Variola anzeigen, traten doch wohl noch keine Zweifel an ihrer Einheitlichkeit auf. Und ob man auch den Nachweis ihres Vorhandenseins allmählich auf immer neue Infektionskrankheiten neben der Leukämie ausdehnte: Mit ihrem Namen war ihnen die unabänderliche Ansicht über ihre Entstehung gegeben: Sie waren eben „Lymphome“, die durch Hyperplasie normal vorhandener lymphatischer Herde entstanden waren. Noch *Marcuse* (1900) vermochte sich nicht von dieser Ansicht frei zu machen.

Aber wie im Laufe der Jahre von diesen Infiltraten die typischen leukämischen Herde, unterteilt in myeloische und lymphatische, abgetrennt wurden, da erfolgte ein jetzt überstürztes Auseinandergehen der Meinungen über die periportalen Zellherde: Der eine (z. B. *Sternberg* mit *Mestitz* 1923) hielt an der „Hyperplasie des normalerweise vorhandenen lymphatischen Gewebes“ fest, ein anderer glaubte an vom Pfortaderwurzelgebiet fortgeleitete entzündliche Vorgänge (*Kahlstorf*), der dritte an wiedererwachte Blutbildung (*Herzenberg*), während wieder ein anderer die periportalen Herde als „Milzersatz“ bei mangelhafter Funktion der Milzknötchen deutete (*Kuczynski*). Man hörte Ansichten von der „reaktiven Entstehung auf den veränderten Leberzellstoffwechsel“ (*Schmincke*), von „wechselnder Einstellung der Leber als mesenchymales Verdauungsorgan“ (*Rössle*) und vieles andere; kurz, alle nur erdenkbaren Ansichten wurden geäußert. Darum halte ich mich für berechtigt, ohne einseitig nur auf Infektionskrankheiten noch isoliert auf Noxen im Pfortadergebiet oder speziell auf Blutkrankheiten zu achten, noch einmal die ganzen Fragen über dies so überaus schwierige Gebiet an Hand eines umfassenden Materials zu behandeln.

Diese Arbeit gründet sich auf die Untersuchung von 320 Fällen, die dem laufenden Sektionsmaterial unseres Institutes entnommen wurden. Außerdem stellte

mir Herr Prof. Dr. Wätjen seine Präparate von 6 Pockenfällen, die er in Bukarest im Jahre 1918 seziert hat, dankenswerterweise zur Verfügung.

Um die Infiltrate in ihrer Menge und Anordnung richtig beurteilen zu können, kommt es bei unseren Untersuchungen ganz besonders auf die genaue Kenntnis der normalen Leber an. Man sollte meinen, die Mitteilung eines „normalen“ Leberbefundes müßte recht einfach sein: Doch zeigen sich im periportalen Gewebe der Lebern von scheinbar gesunden Selbstmördern (u. ä.) solche Unterschiede, daß bisher keine Einheit der Ansichten über die „Norm“ erzielt werden konnte.

Als erster hat wohl *Arnold* lymphatische Knötchen im *Glissionschen* Gewebe der Leber von Kindern und jugendlichen Personen als normales Vorkommen beschrieben. Er meint damit rundliche, aus lymphoiden Zellen bestehende Knötchen mit spärlicher, retikular angeordneter Intercellularsubstanz. Bei Infektionskrankheiten sollen diese normalen lymphatischen Herde dann hyperplasieren. Diese Knötchen, die er nur in den spätesten Lebensjahren gänzlich vermißte, sollen bei den jüngeren Individuen in ihrem Vorkommen ein sehr variables Verhalten zeigen, alles Angaben, die von *Gruber*, *Marcuse*, *Ribbert*, *M. B. Schmidt*, *Sysak* u. a. rückhaltlos übernommen und damit also anerkannt werden. *Rössle* spricht von der *Glissionschen* Kapsel als einem „Anlageort lymphoider Gewebsformation“, und auch *Kahlstorf* läßt, wenigstens bei Säuglingen, einen größeren Lymphocytenreichtum gelten. Dagegen hat er bei Erwachsenen in 57 Fällen kaum Lymphocyten im periportalen Gewebe nachweisen können. Es scheint also das gehäufte Vorkommen von Lymphocyten, wenigstens in der Säuglingsleber, von allen Forschern bestätigt. Und doch gibt *Sysak*, der ja derselben Ansicht ist (s. oben), an anderer Stelle an, er habe das periportale Gewebe bei Früh- und Neugeborenen geringgradig infiltriert gefunden. *Mollier* läßt die Frage, ob die Leber auch lymphatisches Organ ist, offen, bemerkt aber, daß ihm dies nicht wahrscheinlich sei.

Auch beim Tiere ist die Frage über das normale Aussehen des periportalen Gewebes der Leber noch nicht geklärt. *Arnold* erwähnt das fast regelmäßige Vorkommen der oben beschriebenen lymphatischen Knötchen bei Kaninchen und Hunden, *Sengupta* beschreibt beim normalen Kaninchen eine deutliche Immigration der Lymphocyten zwischen die Epithelien der kleineren Gallengänge, und *Ph. Rezek* und *E. Lauda* haben Rundzellinfiltrate häufig bei Ratten, Kaninchen und besonders bei Meerschweinchen gesehen. Aber gerade die beiden letztgenannten Autoren weisen mit Nachdruck darauf hin, daß man noch immer nicht in jedem Falle mit Sicherheit sagen kann, ob ein solcher Zellherd als Normalbefund gewertet werden darf, da z. B. Lebensweise, Ernährung, schließlich verschiedene Krankheiten (Coccidiose der Kaninchen!) auf die Entstehung von Einfluß sein können.

Ich glaube, alle diese Untersuchungen (beim Menschen und beim Tier) sind deshalb so erschwert, weil die *Glissionsche* Kapsel mit ihrem Zellmaterial auch auf kleinste Umstellungen im Organismus, die wir nur sehr schwer erfassen können, so leicht anspricht und es deshalb schwierig ist, einwandfreies normales Material zu bekommen. So mußte ich von meinen 11 normalen Fällen drei ausscheiden, weil sich, zum Teil erst viel später, zum Beispiel eine geringe, frische Milztuberkulose herausstellte, die — im Leben unbemerkt — auch zuerst bei der Sektion übersehen wurde, so unbedeutend war sie. Aber es hatten sich doch schon vereinzelte, große „Lymphome“ gebildet, die (wäre nicht die Tuberkulose nachher noch entdeckt) dann als „normal“ hätten bezeichnet werden müssen!

Bei Durchsicht von neun in jeder Beziehung einwandfreien Fällen — soweit wir das wenigstens feststellen können — von Menschen im Alter

von 15—48 Jahren, die durch Unfall, Mord und ähnliches ums Leben kamen, fand ich folgendes: Während ein großer Teil des periportalen Gewebes der Leber ziemlich frei von Rundzellanhäufungen ist, — so sind die großen breiten Abschnitte der *Glissonschen Kapsel* fast immer nur sehr geringgradig infiltriert —, finden sich im selben Schnitt andere Stellen, — meist um kleine und kleinste Gallengänge herum —, mit

stärkerer Infiltration. Die Rundzellen sind zwar dichter als gewöhnlich in das Bindegewebe eingestreut, fast niemals aber bilden sie Herde, die den Namen „Knötchen“ verdienen. Die Zellen liegen teils mehr den Blutgefäßen, teils den Gallengängen benachbart, hier und da mag sich wohl auch einmal eine Zelle anschicken, zwischen den Gallengangsepithelien hindurchzuwandern. Irgendeine besondere Neigung aber zum einseitigen Anschluß an eines der beiden Systeme (Blutgefäße oder Gallengänge) ist nicht fest-

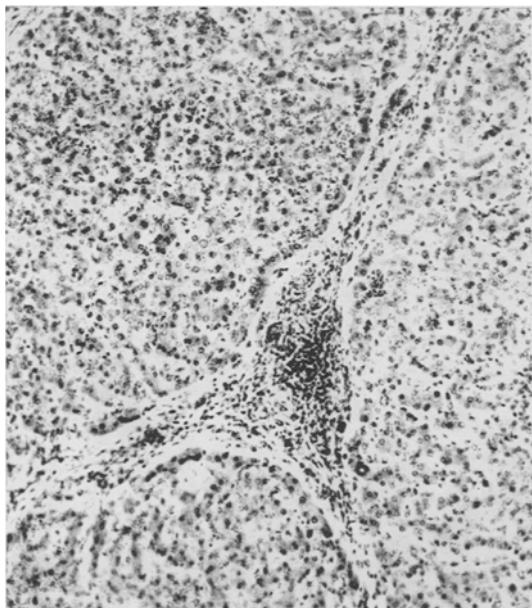


Abb. 1. Lymphzellansammlung im periportalen Gewebe eines gesunden Erwachsenen. (S. 470/33, 40 Jahre, männlich.)

zustellen. In wenigen Fällen ist die Infiltration ziemlich stark, selten kann auch einmal bei schwacher Vergrößerung der Eindruck eines Knötehens entstehen (s. Abb. 1). Bei stärkerer Vergrößerung löst sich dieses in eine allerdings ziemlich dichte, aber allmählich in das übrige Bindegewebe übergehende Rundzellinfiltration auf. Auch diese begrenzten Anhäufungen zeigen keine besondere Vorliebe für die alleinige Anlagerung nur an Gallengänge oder nur an Blutgefäße. In den Fällen mit stärkerer Rundzellinfiltration finden sich häufig in mehreren, seltener in fast allen *Glissonschen Dreiecken* je 2—5—10 (selten mehr) oxydase-positive Zellen zwischen die Rundzellen eingestreut: Es sind dies meist neutrophile Leukocyten, die man als „eingeschwemmt“, d. h. aus den Blutgefäßen ausgewandert und nicht örtlich entstanden ansehen kann: Man findet bei vielen Verunglückten, die noch einige Stunden gelebt haben, eine starke Blutfülle der Leber und zuweilen viele oxydase-positive Zellen innerhalb der Capillarbahnen.

Eosinophile Zellen sind in der normalen Leber des Erwachsenen nicht zu finden.

Lassen sich nun Anhaltspunkte dafür erhalten, daß beim einen eine stärkere Infiltration mit mehr oxydase-positiven Zellen, beim anderen nur eine geringere zu finden ist? Das Alter im hier gegebenen Intervall (15—48 Jahre) läßt keinerlei Rückschlüsse zu: Ein 16- und ein 48jähriger zeigen gleich starke Anhäufungen, ein 21jähriger dagegen geringere. Der Ernährungszustand ist in fast allen Fällen gleich gut. Auch Menschen in mittlerem Ernährungszustande stehen an Stärke der Infiltrate solchen in sehr gutem Ernährungszustande in keiner Weise nach. Auch zeigen solche Fälle, bei denen eine besonders gute Entwicklung des lymphatischen Gewebes (teils der Luftwege, teils des Darms) auffällt, durchaus keine stärkere Ausbildung der Rundzellanhäufungen als solche mit gering ausgebildetem Lymphgewebe des Atmungs- oder Verdauungstraktes. (Genaueres s. unten.) Wir können hier also keinen Grund für die wechselnde Stärke der Infiltration beim gesunden Erwachsenen angeben.

Um eine Grenze (soweit sich eine solche bei den fließenden Übergängen überhaupt schaffen läßt) gegenüber einer pathologischen Vermehrung zu ziehen, wollen wir festsetzen: Infiltrate im periportalen Gewebe der Leber haben das Normalmaß dann noch nicht überschritten, wenn sie nur in einem Teile der *Glissionschen* Dreiecke vorkommen, wenn sie weiterhin aus nur locker ins Bindegewebe eingestreuten Rundzellen bestehen, die das betreffende Bindegewebsgebiet nicht vollkommen ausfüllen, und wenn sie schließlich nicht zuviel oxydase-positive Zellen, besonders aber keine eosinophilen Zellen enthalten. Es sind demnach Befunde, wie der in Abb. 1 wiedergegebene, noch als normal zu werten. Für den Erwachsenen haben also unsere Untersuchungen dieselben Ergebnisse, wie sie *Marcuse* u. a. gefunden haben.

Wie steht es nun mit dem so oft behaupteten größeren Reichtum der Säuglings- und Kleinkinderleber an Rundzellen? Müssen da wirklich, wie es *Arnold*, *Marcuse*, *Sysak* u. a. angeben, auch größere, knötchenähnliche Anhäufungen noch als normal gelten? Leider stehen mir Lebern von völlig gesunden, plötzlich ums Leben gekommenen Säuglingen und Kleinkindern nicht zur Verfügung, doch kann man auch aus Befunden von Lebern solcher Kinder, die an kurzdauernder Ernährungsstörung zugrunde gingen und zum Teil noch einen guten Ernährungszustand zeigten, einige Schlüsse ziehen. Mir stehen fünf solcher Fälle von Kindern im Alter von 3—5 Monaten zur Verfügung, bei denen ich aber nirgends größere Rundzellanhäufungen, geschweige denn Knötchen entdecken kann (s. Abb. 2). In den schmalen *Glissionschen* Kapseln liegen an einigen Stellen spärliche Lymphocyten eingestreut, die aber gegenüber den länglichen, hellen Kernen der Bindegewebsszellen deutlich an Zahl zurücktreten. Auch bei manchen älteren Kindern (4 Fälle: Alter 10—14 Monate, Meningitis bzw. Otitis media und Herdpneumonien), bei denen sogar

eine Infektion vorliegt, die an sich ja eine Vermehrung der zelligen Elemente im Leberbindegewebe begünstigt, bieten sich die gleichen Verhältnisse dar: Nämlich Fehlen einer irgendwie nennenswerten Rundzellinfiltration; ebenso wie in dem Falle eines 4jährigen Mädchens, das an einem mesenchymalen Hirngewächs zugrunde ging und sonst keine pathologischen Befunde zeigte. Bei allen diesen Kindern ist die Infiltration in der Leber geringer als bei vielen oben angeführten Erwachsenen,

eine Tatsache, die auch *Marcuse* an einer Stelle bestätigt: Es fänden sich nämlich gerade unter den negativen Fällen solche von Kindern jüngsten Lebensalters, während in den Lebern Erwachsener Lymphome gefunden würden. Hier muß ich besonders auf die Ergebnisse hinweisen, wie sie in gleicher Weise *J. Soós* und *E. Ruszkó* bei Untersuchung von Rundzellherden in der Nebenniere gefunden haben. Die Nebennieren von Säuglingen (auch die von einwandfrei gesunden, zum Schlachten bestimmten ungarischen Ferkeln) waren frei von Rundzellinfiltraten, während bei Erwachsenen fast immer solche gefunden wurden. Auch in anderer Hinsicht ist es interessant, die Befunde bei den Rundzellanhäufungen in der Nebenniere mit unseren weiteren Untersuchungsergebnissen bei der Leber (s. unten) zu vergleichen!¹ Ferner erinnere ich an die oben angeführte Angabe *Sysaks* von der geringgradigen Infiltration des periportalen Gewebes bei Früh- und Neugeborenen. Die Angabe von dem an sich größeren Zellreichtum der *Glisson'schen Kapsel* beim Säugling erscheint mir also nicht sehr berechtigt, und wir werden später noch weitere Gegengründe zu finden wissen. (Auf den relativen Zellreichtum in den Lebern von manchen Frühgeborenen und Säuglingen mit angeborener Lues kann erst weiter unten eingegangen werden.)

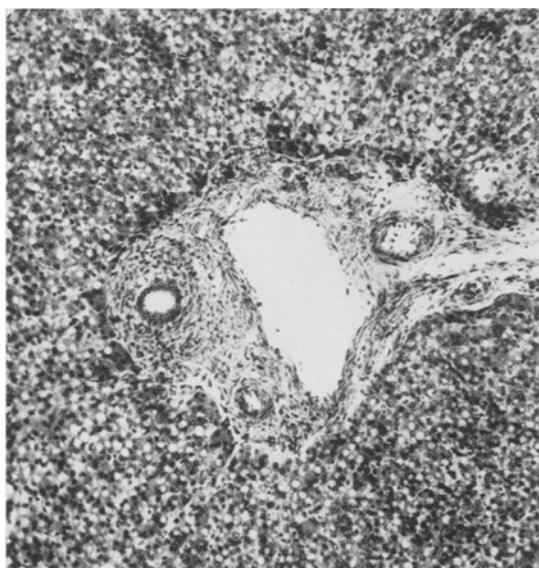


Abb. 2. Periportales Gewebe vom Kinde: Ernährungsstörung bei gutem Ernährungszustande. (S. 48/33, 5 Monate, männlich.)

rischen Ferkeln) waren frei von Rundzellinfiltraten, während bei Erwachsenen fast immer solche gefunden wurden. Auch in anderer Hinsicht ist es interessant, die Befunde bei den Rundzellanhäufungen in der Nebenniere mit unseren weiteren Untersuchungsergebnissen bei der Leber (s. unten) zu vergleichen!¹ Ferner erinnere ich an die oben angeführte Angabe *Sysaks* von der geringgradigen Infiltration des periportalen Gewebes bei Früh- und Neugeborenen. Die Angabe von dem an sich größeren Zellreichtum der *Glisson'schen Kapsel* beim Säugling erscheint mir also nicht sehr berechtigt, und wir werden später noch weitere Gegengründe zu finden wissen. (Auf den relativen Zellreichtum in den Lebern von manchen Frühgeborenen und Säuglingen mit angeborener Lues kann erst weiter unten eingegangen werden.)

¹ *Soós, J. u. E. Ruszkó: Frankf. Z. Path.* **43**, 340 (1932).

Vor der Besprechung der eigentlichen Infiltrate im periportalen Gewebe der Leber ist es unbedingt nötig, die Unterschiede zwischen diesen, mit den Gallenwegen in keinem inneren Zusammenhange stehenden Rundzellanhäufungen einerseits und einer wirklichen Cholangitis andererseits herauszuheben. *Siegmund* weist daraufhin, wie oft, besonders von Klinikern bei ihren histologischen Untersuchungen, unspezifische Infiltrate für eine spezifische Schädigung der Gallenwege gehalten werden. *Naunyn* gibt bei Erörterung des Begriffes der „reinen Cholangitis“ einzig „Anhäufungen von Zellen (?) im interacinösen Lebergewebe“ an. Auch gerade bei Tierversuchen werden Rundzellinfiltrate als Beweis für eine experimentell erzeugte Cholangitis angesehen, obwohl eine solche gar nicht vorliegt. (So sind z. B. nur die Fälle *Senguptas* für eine richtige Cholangitis beweisend, welche an den terminalen Gallenkanälchen deutliche Leukocytenanhäufungen zeigten.) Verständlich ist eine solche Verwechslung noch, wenn bei gleichzeitiger schwerer Gallenblasenentzündung an eine aufsteigende Infektion der Gallenwege gedacht und deshalb das unspezifische Infiltrat für eine Pericholangitis angesehen wird. Sehr zurückhaltend aber muß man gegenüber Angaben von „selbstständiger intrahepatischer Cholangitis“ sein: Das sind Fälle, bei denen es trotz Fehlens von irgendwelchen entzündlichen Erscheinungen an Gallenblase und größeren Gallenwegen doch zu einer, dann also hämatogen entstandenen gedachten Cholangitis der terminalen Gallenwege kommt. Einwandfrei beschrieben sind solche Fälle bisher nur von *Siegmund*. Schon der allgemein als klassisch bezeichnete Fall *E. Fraenkels* von hämatogen entstandener Cholangitis bei Paratyphus-A-ähnlicher Infektion wäre sehr vorsichtig aufzufassen (s. unten), wenn er nicht im Tierversuch eindeutig die Richtigkeit der Annahme einer selbstständigen intrahepatischen Cholangitis nachgewiesen hätte.

Welche Voraussetzungen gehören zur Stellung der einwandfreien Diagnose „Cholangitis“? Da es sich um eine Entzündung der Gallengänge handeln soll, müssen wir zumindestens eine direkte, deutliche Beteiligung der Gallengangswandung erwarten: Es findet sich starke, vorwiegend aus Leukocyten bestehende Infiltration direkt an der Basalseite der Gallengangsepithelien, ferner als wichtigstes eine starke Durchsetzung der Wand und eine reichliche Ausfüllung des Lumens. Es kommt dann zu beträchtlicher Ausweitung der Gallengangslichtung mit starken Abplattungen der Epithelzellen und zu teilweise geschwüriger Einschmelzung der Epithelwandung, so daß eine freie Kommunikation zwischen Lumen und leukocytenhaltigem Interstitium entsteht. Selbstverständlich dringen die Entzündungszellen auch weiter in die Umgebung vor, erfüllen das ganze Gebiet der *Glissonschen Kapsel* und vermögen durch Einschmelzung des benachbarten Lebergewebes ihr Feld bedeutend zu vergrößern (s. Abb. 3). Wir sehen also, daß es nicht angängig ist, eine alleinige stärkere Infiltration in der Umgebung der Gallengänge etwa

als „Pericholangitis“ zu bezeichnen. Wenn dies trotzdem häufiger geschieht, dann nur aus dem Grunde, weil man bei den beschränkten Raumverhältnissen im *Glisson*-Gewebe mit einem guten Willen schließlich jede Infiltration auf die Gallengänge beziehen kann, zumal da schon bei normalen, besonders aber bei stärker infiltrierten Lebern gerne eine deutliche, wenn auch nicht besonders starke Durchwanderung von Rundzellen zwischen den Gallengangsepithelien hindurch ins Lumen hinein vorkommt. Aber die Berücksichtigung aller oben angeführten

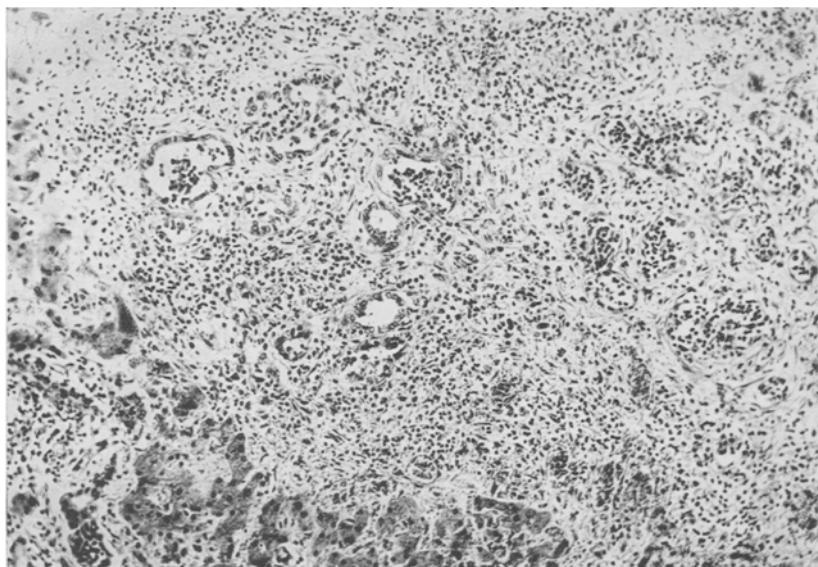


Abb. 3. Cholangitis. (S. 73/33, 60 Jahre, männlich.)

Merkmale, ferner die allgemeine Anordnung der Zellen schützen vor Verwechslung: Während nämlich bei der Cholangitis die Leukocyten gar nicht einmal allzu dicht, in einer körnigen, detritusähnlichen Grundsubstanz liegen, sind die Rundzellen bei den von uns zu behandelnden Infiltraten dicht aneinandergedrängt in eine unverschrzte, feinmaschige Gittersubstanz eingelagert. Auch werden bei der Cholangitis selten Bakterienansammlungen vermißt. Es wird also immer leicht sein, bei voll ausgebildeten Krankheitsfällen einwandfrei den Unterschied zwischen Cholangitis und einfachem Infiltrat festzustellen, wie er auch in Abb. 3 und 4 gut erkennbar ist.

Schwierig wird die Unterscheidung nur bei Fällen, die noch nicht typisch ausgebildet sind. So ist auch *E. Fraenkels* Fall nicht vollkommen eindeutig als Cholangitis zu erkennen: Er beschreibt „teils streifige, teils rundliche, ausschließlich um kleine und kleinste Gallengänge ange-

ordnete Zellherde, die sich ganz und gar aus kleinen, einkernigen lymphoiden Zellen zusammensetzten, während polynukleäre Leukocyten allenthalben fehlten“. Bis hierher hat die Schilderung nichts für Cholangitis Typisches, denn genau so verhalten sich alle die ausgeprägten Infiltrate des Leberbindegewebes, die doch mit akuter Cholangitis nicht das geringste zu tun haben (vgl. auch Abb. 4). Nur die Angabe, daß eine „Infiltration der Wand, ja auch ein Eindringen in das Lumen des Ganges“ stattfand,

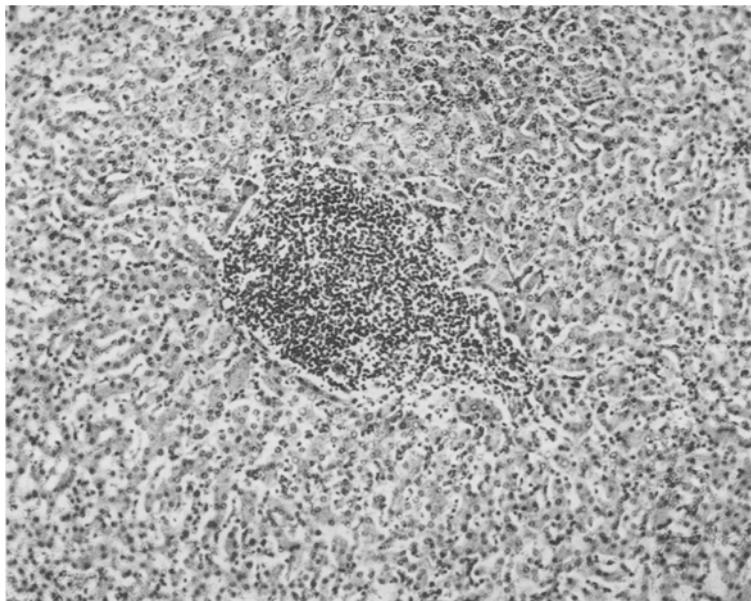


Abb. 4. Starkes Lymphzellinfiltrat im periportalen Gewebe.
(S. 1/33, 3 Jahre, männlich, Diphtherie.)

erlaubt die Diagnose Cholangitis, obwohl von der Stärke dieser Durchwanderung, von der Menge der im Lumen liegenden Zellen und von Epithelveränderungen nichts berichtet wird. Auch das absolute Fehlen von Leukocyten, die doch sonst nie vermißt werden, spricht sehr gegen eine akute Cholangitis. Auf jeden Fall glaube ich gezeigt zu haben, daß die Diagnose einer leichteren Gallengangsentzündung nur mit Vorsicht gestellt werden darf. — Schließlich ist es verfehlt, die unspezifischen Rundzellinfiltrate etwa einer in ein chronisches Stadium gelangten Cholangitis gleichzustellen zu wollen: Das akute Auftreten der Lymphocyten sowie die immer unversehrte Gallengangswandung werden auch einen solchen Irrtum ausschließen.

Zwar wurde im vorigen eine scharfe Unterscheidung zwischen Cholangitis und unspezifischem Infiltrat getroffen, doch soll damit nicht gesagt sein, daß nicht beide nebeneinander in ein und derselben Leber vorkommen

können. So beschreibt Siegmund 2 Fälle von selbständiger intrahepatischer Cholangitis, bei denen das Vorhandensein von Leukocyten in der Lichtung der kleinen Gallengänge und die Veränderungen des Epithels einwandfrei die Diagnose einer Cholangitis zuließen. Außerdem aber fanden sich im Glissionschen Gewebe andere Infiltrate, die vorwiegend aus einkernigen Zellen bestanden. In Fällen mit ascendierender Infektion, wie ich sie beobachten konnte, bei denen auch die größeren intrahepatischen Gallenwege eine stärkere Entzündung zeigen, lassen sich die beiden eben beschriebenen Anteile allerdings nicht mehr mit Sicherheit auseinanderhalten, wenn man auch von einzelnen, den Gallengängen anliegenden, weit mehr Leukocyten enthaltenden Zellanhäufungen solche mit mehr einkernigem Zellmaterial mit einiger Wahrscheinlichkeit abzutrennen vermag. Bei diesem Nebeneinander der beiden Bilder sind die Leukocytenanhäufungen auf die direkte Einwirkung der in den Gallenwegen sitzenden Bakterien zurückzuführen; die aus einkernigen Rundzellen bestehenden Infiltrate hingegen entstehen durch indirekte, vom Gesamtorganismus kommende Einflüsse (s. unten).

Die Rundzellanhäufungen im periportalen Gewebe der Leber führen seit Virchow den Namen „Lymphome“; ein Begriff, der so sehr eingebürgert ist, daß man ihn wohl nie ausrotten wird. Und doch muß der Name „Lymphom“ abgelehnt werden, weil er über die Ätiologie etwas aussagt, was gar nicht bewiesen ist. Allerdings gibt Virchow in seinen „Krankhaften Geschwülsten“ die Definition des „Lymphoms“ ziemlich frei, indem er „selbst solche Geschwülste nicht wohl auszuschließen“ wünscht, „wo fast nur lymphoide Zellen ohne deutliches Reticulum aufgehäuft gefunden werden“. Aber es geht doch aus seinen anschließenden Beschreibungen deutlich hervor, daß die Zellen solcher „Lymphome“ wenigstens „sich in loco aus dem Bindegewebe entwickeln“ müssen, daß es sich also um unzweifelhafte Neubildungen handeln muß. Also mag die Bezeichnung „Lymphom“ ruhig für die Lymphocytenherde bei der lymphatischen Leukämie bestehen bleiben, für welche sie Virchow auch geschaffen hat. Für unsere Infiltrate aber, bei denen es sich wahrscheinlich um entzündlich-exsudative Anhäufungen nicht allein von Lymphocyten, sondern auch von anderen Elementen handelt, ist nicht die Endung -om, sondern höchstens die Endung -ose erlaubt, denn diese besagt ja nur, daß ein Gewebe „voll von etwas“ ist. Am besten verzichtet man überhaupt auf einen besonderen Namen für diese Leberzellinfiltrate.

Die folgenden Untersuchungen erstrecken sich ausschließlich auf Zellanhäufungen im Bereich der Glissionschen Kapsel. Es würde im Rahmen dieser Arbeit viel zu weit führen, Veränderungen des Läppchengebietes mit zu untersuchen, mögen es nun Nekroseherdchen, wie sie bei Infektionskrankheiten vorkommen, Typhusknötchen oder sonstige Herde sein. Allerdings werden wir zu prüfen haben, ob vielleicht Beziehungen zwischen den Läppchenherden und unseren Infiltraten bestehen.

Stärkere Rundzellansammlungen im *Glissionschen* Gewebe der Leber kommen so häufig vor, daß es fast keine fieberrhafte Erkrankung gibt, bei der sie nicht gefunden werden. So sieht man sie eigentlich immer beim Scharlach (*Arnold, Lubarsch, Marcuse, Rössle, Siegmund, Sysak, Wagner*) und sie werden selten vermißt bei Typhus und Paratyphus (*Faber, Fraenkel, Granier, Mestitz, M. B. Schmidt, Sternberg, Wagner*). Verhältnismäßig oft lassen sie sich nachweisen bei Diphtherie (*Arnold, Lubarsch, Marcuse, Rössle, Roth*), bei Masern, Influenza, Tuberkulose (*Arnold, Gruber, Lubarsch, Marcuse*), sowie bei Fleckfieber, Pest, Pocken, Skorbut, Sepsis (besonders septischer Endometritis) und entzündlichen Prozessen im Pfortaderwurzelgebiet (*Granier, Gruber, v. Hansemann, Kahlstorf, Lubarsch, Wagner*). *Kuczynski* berichtet von lymphfollikelartigen Wucherungen in einem Falle von Lues. Geteilt sind schließlich die Meinungen über ihr Vorkommen bei Malaria: *Seyfarth* gibt an, sie seien bei den länger dauernden Infektionen „fast stets vorhanden“, und es könne die „Anhäufung lymphozytärer Rundzellen hohe Grade erreichen“. Auch *Kuczynski* erwähnt einen Fall von Malaria mit Anhäufungen lymphoider Zellen im periportalen Leberbindegewebe. Nach *W. Fischer* dagegen sind sie bei chronischer Malaria „meist nicht zu finden“.

Im Tierreiche kommen stärkere Infiltrate in der Leber ebenfalls vor: So werden, um nur einige aufzuführen, von *Rössle* stärkste lymphomatöse Verbreiterungen der *Glissionschen* Kapsel bei gewissen tropischen Tierseuchen, nämlich dem Ostküstenfieber afrikanischer Rinder und dem Katarrhalfieber der Rinder in Südafrika (*A. Theiler*) angegeben. Es scheinen dies nach seiner Angabe die stärksten derartigen Veränderungen zu sein, die bisher bekannt sind, und sie sollen sich bereits den makroskopisch erkennbaren Infiltraten der lymphatischen Leukämie nähern. *Masashi Yamaguchi* hat bei der Tularämie (Hasenkrankheit), einer in Japan endemischen und gelegentlich vom Hasen auf den Menschen übertragbaren Krankheit, mehr oder weniger starke Rundzellinfiltrate der *Glissionschen* Kapsel gefunden; Veränderungen, wie sie *Röhrer* auch bei der Schweinepest sah. Endlich wurden in Tierversuchen mehrfach verstärkte Infiltrate des periportalen Gewebes erzielt, so von *Umber* und *Heine* bei Hunden nach Stauung der mit *Bacterium coli* infizierten Galle und von *Sengupta* bei Kaninchen nach intravenöser Einverleibung von lebenden *Coli*-Kulturen.

Ich selbst kann das Vorkommen von stärkeren Infiltraten bei den oben angeführten Krankheiten, soweit sie mir zur Verfügung stehen, bestätigen. So fand ich in den von mir untersuchten Pocken-, Scharlach- und in einem Teile meiner Diphtheriefälle, ferner in mehreren Sepsis-, Lues- und Tuberkuloselebern ausgesprochene Rundzellanhäufungen. Ich muß auch an dieser Stelle mit Nachdruck darauf hinweisen, daß gerade Menschen mit ganz frischer Tuberkulose, bei denen der Tod durch Unfall, Suicid oder interkurrierende Krankheit erfolgt, in der Leber oft wider Erwarten große Rundzellherde zeigen, obwohl die Tuberkulose nach außen hin noch gar nicht irgendwie in Erscheinung getreten ist (s. unten). In anderen Diphtherie-, Tuberkulose- und Sepsislebern sind die Infiltrate geringer ausgebildet, ebenso wie in den untersuchten Masernfällen. In einem Großteil der Fälle allerdings werden Anhäufungen, welche das Normalmaß überschreiten, völlig vermißt! Ähnliche Verhältnisse, wie eben skizziert, finden sich bei manchen entzündlichen Veränderungen im Pfortaderwurzelgebiet (*Kahlstorf*), welchen man meiner Meinung nach keine Sonderstellung vor den übrigen Affektionen des Körpers einräumen muß, wenigstens was ihre Wirkung auf die Leberzellinfiltrate anlangt.

An Krankheiten, die in der Literatur bisher nicht betont wurden, bei denen aber nach meinen Untersuchungen teilweise sehr starke zellige Infiltration des *Glisssonschen* Gewebes gefunden wird, muß ich die eitrige Meningitis und das Pleuraempyem anführen. Ich fand in mehreren Fällen von eitriger Meningitis wie von postpneumonischem Pleuraempyem — im Gegensatz zur unkomplizierten Pneumonie, bei der selten stärkere Leberveränderungen gefunden werden — starke Rundzellinfiltrate, die zum Teil sogar die vom Scharlach, von der Diphtherie und der Sepsis her bekannten Herde an Ausdehnung übertreffen. Wenn man dann noch den seltenen Fall einer Endokarditis (bei Endokarditis lenta habe ich keine Infiltrate gefunden) oder einer Angina agranulocytotica hinzunimmt, so ist die Reihe der Krankheiten abgeschlossen, bei denen man mit einiger Wahrscheinlichkeit stärkere Infiltrate erwarten kann.

Und doch würden unsere Angaben nicht vollständig sein, wollte ich nicht noch einige wenige Fälle anführen, bei denen — unseren Erfahrungen zum Trotz — stärkere Infiltrate gefunden wurden, ohne daß wir zunächst aus Hauptleiden oder Todesursache irgendeine Erklärung für ihr Auftreten ableiten könnten. Es sind das zunächst zwei alte Leute (69 bzw. 82 Jahre alt), die nach einem Knochenbrüche zum Liegen kamen und sehr bald durch Lungenembolie bzw. Herzinsuffizienz verstarben. In beiden Fällen finden sich in mehreren Bezirken des periportalen Gewebes ziemlich dichte Infiltrate, wie sie auch die beiden nächsten Fälle zeigen: Ebenfalls zwei alte Leute (66 bzw. 82 Jahre alt), die beide eines plötzlichen Herztodes (Coronarsklerose) starben. Auch bei einem Manne mit fortschreitender Nebennierenatrophie war zunächst keine Erklärung für das Auftreten größerer, viel Leukocyten enthaltender Rundzellanhäufungen zu finden. Schließlich sind noch 2 Fälle erwähnenswert, bei denen der Tod unter den Zeichen einer allgemeinen Thrombophilie (74 Jahre alt), bzw. einer hämorrhagischen Diathese (25 Jahre alt, klinisch: Thrombopenie) eintrat. Besonders der letztere zeigt Infiltrate, die an Dichte und Häufigkeit des Vorkommens den starken Zellanhäufungen von Scharlach und Diphtherie (s. Abb. 4) in keiner Weise nachstehen. Wir werden für einen Teil dieser zunächst völlig unklaren Fälle später auch eine Erklärung geben können.

Wir haben nun das so vielseitige Vorkommen der Rundzellanhäufungen im Leberbindegewebe bei einer Fülle von Erkrankungen kennen gelernt. Bei dieser Menge von den verschiedenartigsten Erregern wäre eine Frage nach Ursache, Entstehung oder Bedeutung der Zellanhäufungen jetzt nicht zu beantworten. Da also nach ätiologischen Gesichtspunkten eine Einteilung zunächst unmöglich ist, so müssen wir sie hier nach morphologischen treffen.

Zuerst schildere ich eine Gruppe, die durch das völlige Fehlen von oxydasepositiven Zellen ausgezeichnet ist. (Das Vorkommen von etwa ein bis drei positiven Zellen im ganzen Schnitt muß als negativ gewertet werden.) Es ist dabei auffallend, daß in diesen Fällen Leukocyten völlig

fehlen, obwohl doch in normalen Lebern oft eine ganze Menge oxydase-positiver Zellen in das Bindegewebe eingestreut sind (s. oben). Eine so einfache Erklärung für ihre Abwesenheit, wie sie in dem Falle von Agranulocytose gegeben werden kann, bei der eben gar keine Granulocyten mehr im Körper vorhanden sind, ist ja nur als einmaliges Kuriosum zu finden.

Zu dieser durch die völlige Abwesenheit von oxydasepositiven Zellen charakterisierten Gruppe gehören nur wenige Fälle, die stärkere Infiltrate zeigen. (Es sind das 3 Fälle von Meningitis, zwei von chronischer Tuberkulose und je ein Fall von Diphtherie, Masern und Sepsis.) Bei schwacher Vergrößerung sind die Infiltrate meist in vielen Inseln des periportalen Gewebes der Leber nachzuweisen. Nur selten sind sie auf ganz vereinzelte Bezirke beschränkt. Die Rundzellen sind nicht sehr dicht in die Grundsubstanz eingestreut, so daß sie ziemlich zwanglos den zur Verfügung stehenden Bindegewebsraum einnehmen. Durch diese ihre diffuse Anordnung kommen sie zu den Gallengängen sowie zu den größeren Blutgefäßen in gleichnahe Berührung, so daß man nicht anzugeben vermag, ob sie die Nähe eines der beiden Systeme bevorzugen. Seltener können Anhäufungen vorkommen, die durch etwas dichtere Lagerung ihrer Einzelteile den Eindruck von Knötchen machen. Solche schärfer begrenzten Herde liegen dann oft frei im Bindegewebe der *Glissoneischen Kapsel*, ohne Gallengänge oder Blutgefäße irgendwie zu berühren. Die Differenzierung der Einzelzellen bei Betrachtung mit Ölimmersion zeigt das Vorherrschen von Lymphocyten. Daneben finden sich typische Zellen des Bindegewebes und die Endothelzellen der mannigfaltigen, das Bild oft verwirrenden Capillaren. Auch mag man gelegentlich einige nicht näher zu bestimmende mononukleäre Elemente entdecken. Fast regelmäßig werden Plasmazellen angetroffen, die aber meist nur ziemlich spärlich vorhanden sind. Nur in manchen Fällen von tertärer Lues ist ihr Vorkommen vermehrt.

Es ist nicht nur aus geschichtlichen Gründen interessant, hier einen Vergleich zwischen der eben beschriebenen Form von Rundzellanhäufungen und den Infiltraten bei Leukämie anzustellen. Wir wissen, daß nach der Entdeckung der letzteren durch *Virchow* die Aufmerksamkeit der Forscher allmählich auf die Leberveränderungen bei Infektionskrankheiten gelenkt wurde und eine deutliche Trennung zwischen den beiden grundverschiedenen Zuständen erst nach und nach gemacht werden konnte: Noch auf der ersten Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1898 mußte *Lubarsch* darauf hinweisen, daß man „aus dem Vorkommen dieser Lymphome nicht auf Beziehungen zur Leukämie schließen“ dürfe (Aussprache zu *v. Hansemann*). Daß keine kausalen Zusammenhänge zwischen beiden bestehen, soll jetzt nicht erörtert werden. Hier handelt es sich nur um die morphologische Ähnlichkeit. Ganz abgesehen von den übrigen Möglichkeiten einer Unterscheidung (Anamnese, Blutbild, Erkrankung anderer Organsysteme usw.).

ist eine Trennung der bei Infektionskrankheiten auftretenden Lymphocytenherde von den Infiltraten der lymphatischen Leukämie schon rein histologisch sicher zu treffen. (Eine Verwechslung mit myeloischer Leukämie kommt wegen der in unseren Infiltraten stets reichlich vorhandenen Lymphocyten niemals in Frage.) Während bei den infektiösen Rundzellanhäufungen eine meist nicht sehr dichte Auffüllung einzelner Bezirke der Glisssonschen Kapsel mit allerdings vielen Lymphocyten, daneben aber auch noch verschiedenartigen anderen Zellformen statthat, ist bei der Leukämie sämtliches nur verfügbare Bindegewebsgebiet mit einer eintönig anmutenden Menge von Lymphocyten bis eng an die benachbarten Leberzellbalken hin vollgefüllt, so daß kaum Platz für ein feines Gerüstwerk bleibt. Es sind also vorwiegend Mengen- und Gruppierungsunterschiede, die schon bei schwacher Vergrößerung verwertet werden können. Außerdem liegen bei der Leukämie in den Capillaren der Leberläppchen massenhaft Lymphocyten, die bei den Infiltraten der Infektionskrankheiten dort vermißt werden. Übrigens können die leukämischen Herde ja oft schon makroskopisch erkannt werden, während die uns angehenden Rundzellanhäufungen niemals mit bloßem Auge zu entdecken sind.

Ein den eben beschriebenen Veränderungen der lymphatischen Leukämie ähnliches Bild können bei schwacher Vergrößerung und flüchtiger Betrachtung vielleicht die Infiltrate der jetzt zu beschreibenden zweiten Gruppe darbieten, zu welcher der Hauptanteil der größeren Leberherde gehört. Viele Bindegewebsinseln nämlich sind ebenso dicht und vollständig mit Zellen ausgefüllt, wie oben für die leukämische Leber geschrieben (vgl. auch Abb. 4). Immer aber finden sich daneben andere wenig oder gar nicht infiltrierte Gebiete. Auch fehlt der starke Lymphocytengehalt der Capillaren. Der wesentliche Unterschied jedoch ist der Gehalt an Leukocyten. Immer lassen sich mit der Oxydasereaktion positive Zellen in den Infiltraten nachweisen (s. Abb. 5), allermindestens in der Menge, wie wir sie von manchen normalen Lebern her gewohnt sind, oft allerdings noch bedeutend mehr. Doch in keinem Falle können sie die Zahl der Lymphocyten erreichen, geschweige denn übertreffen, eine Feststellung, die im Gegensatz zur Behauptung *Kahlstorfs* steht, polymorphekernige Leukocyten könnten verschiedentlich „in überwiegender Anzahl vorhanden“ sein. Sie sind vielmehr in der Minderheit, eine Tatsache, die neben anderem eine zuweilen naheliegende Verwechslung mit Cholangitis verhütet. Wenn die Leukocyten oft auch nur in geringerer Menge vorhanden sind, so ist es doch unmöglich, sie vollkommen zu übersehen, vor allem wenn man die einwandfrei ausgeführte Oxydasereaktion zu Hilfe nimmt. Es sind mir deshalb die Ergebnisse *Aiellos* völlig unverständlich: Derselbe hat nämlich bei systematischen Untersuchungen auf entzündliche Zellanhäufungen bei Infektionskrankheiten einen „regelmäßig negativen Ausfall“ der Prüfung mittels der Oxydasereaktion erhalten.

Charakterisieren wir zusammenfassend diese Gruppe, zu der alle Lebern mit den stark ausgebildeten Zellanhäufungen gehören (bei den verschiedenen oben angeführten Erkrankungen wie besonders Pocken, Scharlach, Diphtherie, Meningitis, Pleuraempyem, Tuberkulose, Sepsis usw.), so zeigt sich: Teils sehr starke Zusammendrängung der Zellen im periportalen Bindegewebsraum, so daß der Eindruck von scharf begrenzten Knötchen entsteht (Abb. 4), teils auch mehr diffuse Verteilung; gleichnahe Beziehung zu Blutgefäßen, die in einigen wenigen Fällen im Gegensatz

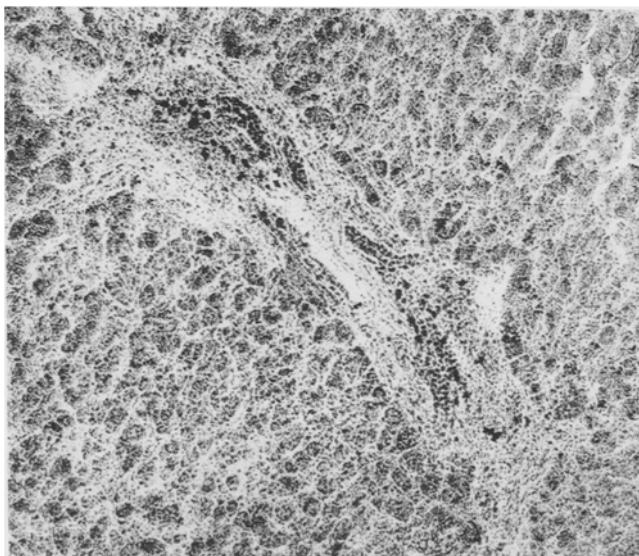


Abb. 5. Zahlreiche oxydasepositive Zellen in einem Infiltrat des periportalen Gewebes.
(S. 103/33, 48 Jahre, männlich.)

zu den engen Capillaren des Läppchens stark erweitert sind, wie zu Gallengängen, dabei mehrfaches Durchwandern von Rundzellen zwischen den unversehrten Gallengangsepithelien hindurch, wie es schon bei der normalen Leber gefunden wurde. Sehr selten liegen wohl auch einmal ein, zwei Zellen im Lumen eines kleinen, nicht erweiterten Gallenganges. Wichtig sind dann die oxydasepositiven Zellen, die wie aufs Geratewohl zwischen die übrigen Rundzellen eingestreut sind (Abb. 5), also nicht etwa in Anhäufungen dicht beieinander liegen. Diese die Indophenolblausynthese gebenden Zellen sind meist neutrophile Leukocyten, die oft allein vorhanden sind.

Auffallend aber in anderen Lebern ist der relative Reichtum an eosinophilen Zellen, die in der normalen Leber des Erwachsenen nicht vorkommen, wie wir oben festgestellt haben. Ein Unterschied zwischen den Fällen, in welchen sie vorhanden sind und anderen, in denen sie fehlen, ist nicht zu finden: So gibt es weder eine spezifische Erkrankung (sie finden sich in einem Teile der Pocken-, Tuberkulose-, Diphtherie-, Schar-

lach- und ähnlichen Fälle) noch eine bestimmte Regel, etwa der Art, daß sie nur bei gehäuftter Anwesenheit oxydasepositiver Zellen in annähernd dem im Blute vorhandenen prozentualen Verhältnisse aufträten. Vielmehr machen sie einen bedeutend größeren Bruchteil der anwesenden Granulocyten aus. Absolut genommen kommen ungefähr 3—10 Eosinophile auf ein mittleres Infiltrat, wobei sich größere Herde mit weniger und kleinere mit mehr oxyphilen Zellen finden. (So zählte ich in dem in Abb. 4 wiedergegebenen Herde nur 6 eosinophile Leukocyten.) Immer sind sie — wie auch die neutrophilen Leukocyten — einzeln unter die anderen Zellen des Infiltrates verteilt; sie lagern also nie herdweise.

Ganz im Gegensatz hierzu findet man in manchen Lebern sehr junger Säuglinge (4 Fälle: 2 Frühgeborenen, ein 2 Monate alter Säugling mit Lues congenita und ein 10 Wochen altes Kind, das an einer Dermatitis exfoliativa zugrunde ging) eosinophile Zellen in solcher Menge, daß sie die anderen vorhandenen Zellen an Zahl weit übertreffen. Es handelt sich hier meist um eosinophile Myelo- und Leukocyten, die an verschiedenen Stellen des periportalen Gewebes — neben anderen (wahrscheinlich auch blutbildenden) Zellen — zu Nestern dicht aneinandergelagert sind und embryonale Blutbildungsherde darstellen, wie es z. B. von *E. Meyer* und *A. Heineke* nachgewiesen wurde, ferner von *Mollier*, der die Leber direkt als „myeloides Organ“ bezeichnet hat, welches vor allem eosinophil gekörnte Leukocyten bildet.

Ich muß diese, nur bei Frühgeborenen und manchen Säuglingen der ersten Lebenswochen auffallenden Veränderungen deshalb kurz mit anführen, weil einige Autoren zur Erklärung unserer beschriebenen Rundzellinfiltrate eine „wiedererwachte blutbildende Tätigkeit“ der Leber annehmen wollen, und weil wir deshalb über die wirklichen morphologischen Grundlagen der physiologischen Blutbildung beim Embryo (die manchmal kurze Zeit über die Geburt hinaus bestehen bleiben kann) verfügen müssen, um später ein richtiges Urteil fällen zu können. Ich gebe noch an, daß ich in 3 Fällen von *Anämia gravis* — bei der nämlich öfters eine „wiedererwachte Blutbildung“ bestehen soll — zwar spärliche eosinophile Leukocyten, niemals aber Herde gesehen habe, die auch nur entfernt an die skizzierten Bilder vom Frühgeborenen (s. oben) an Ausdehnung und Art der Zellen herangereicht hätten. Vielmehr boten alle 3 Lebern nur die — hier noch nicht einmal sehr ausgesprochenen — Veränderungen der Gruppe zwei.

Schließlich muß ich noch erwähnen, daß in keinem meiner 326 Fälle im periportalen Bindegewebe der Leber Zellherde vorhanden waren, die an spezifische rheumatische Granulome erinnerten. Auch *Klinge* führt bei Beschreibung des „Gewebsbildes des fieberhaften Rheumatismus“ in der Leber nur im Läppchen liegende Herde an (wie auch ich sie in einem Falle rheumatischer Myo- und Endokarditis sah). Man darf also annehmen, daß im periportalen Gewebe solche Bildungen nicht vorkommen.

Nach der bisher ohne jede Rücksicht auf irgendeine Ätiologie erfolgten rein morphologischen Beschreibung können wir jetzt versuchen, tiefer in das Wesen der Zellinfiltrate einzudringen. Wir haben uns zunächst dafür zu interessieren, ob etwa die Ausbildung der beschriebenen Veränderungen im periportalen Gewebe der Leber in wesentlicher Abhängigkeit von irgendeinem, das einzelne Individuum nach außen hin bestimmenden Zustande vor sich geht. Es kommen da in Frage das Alter und der Ernährungszustand. Am exaktesten feststellbar sind die Beziehungen zum Alter: Bei der normalen Leber mit ihrer doch immerhin geringen Variationsbreite bezüglich des Zellgehaltes im *Glisssonschen* Gewebe hatten wir keine positiven Ergebnisse erhalten können; allerdings standen uns ja auch nur wenige Fälle mit nicht erheblicher Altersdifferenz (15 bis 48 Jahre) zur Verfügung. Es interessieren jetzt am meisten die Extreme, der Säugling und der Greis:

Von Kindern im Alter bis zu 2 Jahren einschließlich stehen mir 39 Fälle zur Verfügung, zu denen Frühgeborene und Säuglinge mit angeborener Lues wegen der ganz andersartigen Veränderungen nicht mitgerechnet sind. Sehe ich weiterhin ab von den an Ernährungsstörungen, Verbrennungen usw. eingegangenen Kindern, bei denen stärkere Infiltrate nicht erwartet und auch nicht gefunden wurden, so bleiben mir noch 24 Lebern von bekannten, schon mehrfach erwähnten Infektionskrankheiten (Diphtherie, Pleuraempyem, Meningitis usw.) bei denen Infiltrate sonst häufig gesehen werden.

In ungefähr einem Drittel dieses meines Materials kann man wohl von einem vermehrten Rundzellgehalt des periportalen Gewebes sprechen; (relativ die meisten Zellen weist ein erst 4 Monate altes, an Enterocolitis verstorbenes Kind auf). Man muß berücksichtigen, daß das Gebiet der *Glisssonschen* Kapsel beim Säugling physiologischerweise kleiner ist, und man wird deshalb diese Tatsache der Größe der Infiltrate zugute rechnen. Aber trotz alledem lassen sich diese Gebilde auch nicht annähernd mit den starken Veränderungen vergleichen, wie wir sie schon vom 3jährigen her so gut kennen (Abb. 4) und wie sie ebenso schön der Erwachsene zeigt. Nur in einem einzigen unserer vielen Fälle (13 Monate alter Knabe mit Pleuraempyem) finden wir ausgesprochen starke Infiltrate, die mehrere mittelgroße Abschnitte der *Glisssonschen* Kapsel dicht ausfüllen. Fassen wir zusammen, so finden wir bei jungen Kindern bis zum Alter von 2 Jahren wohl mehrfach Zeichen einer cellulären Reaktion des Leberbindegewebes auf infektiöse Reize angedeutet; typische Infiltrate aber (wie in späteren Lebensjahren) sind nur selten zu finden (vgl. auch *Marcuse*).

In der höheren Altersgruppe von 3—14 Jahren liegen die Verhältnisse ähnlich denen bei Erwachsenen des mittleren Lebensalters, wenn man davon absieht, daß gerade in jungen Jahren die infektiösen Kinderkrankheiten auftreten. Dementsprechend zeigen besonders 3—6jährige, die an Diphtherie oder Scharlach erkranken, ganz ausgesprochen starke Infiltrate, wie wir sie in ähnlicher Größe aber auch bei älteren Leuten bis hin zu 56, 57 Jahren häufiger sehen können (z. B. bei Pocken und Meningitis)!

Die überraschendsten Befunde erhält man, wenn man sich in das Studium der Leberbindegewebsinfiltrate bei alten Leuten vertieft. Ich

ging an mein reichliches Material (41 Fälle von Menschen im Alter von 60—85 Jahren) mit der Erwartung heran, kaum eine nennenswerte Zahl von Zellen in der *Glissonschen Kapsel* zu finden, denn von *Arnold* wird ja angegeben, er habe lymphatische Anhäufungen im periportalen Gewebe bei Menschen der spätesten Lebensjahre „gänzlich vermißt“. Ganz im Gegensatz hierzu fand ich in mehr als der Hälfte meiner Fälle reichlich Lymphzellanhäufungen, die in vielen Teilen des interacinösen Gewebes verteilt waren. Bei einem 70jährigen Manne (mit einer Sepsis) fanden sich einige dichte Knötchen, die an solche von Lebern junger Kinder in Form und Größe erinnerten (z. B. bei Diphtherie, s. oben); und noch im Alter von weit über 80 Jahren ist kein Rückgang in dem bei Infektionen erhöhten Zellgehalt festzustellen (2 Fälle: 82 bzw. 84 Jahre mit Tuberkulose bzw. Peritonitis). Auch einige eosinophile Zellen können in manchen solchen Fällen noch gefunden werden.

Wie also an einem ausreichenden Material gezeigt werden kann, stehen die *Lymphzellanhäufungen im periportalen Gewebe der Leber in keinem Zusammenhange mit dem Lebensalter des betreffenden Krankheitsträgers*. Ebenso wie der Mensch der mittleren Lebensjahre sind auch der Greis und das Kleinkind (abgesehen von vielen ganz jungen Säuglingen) gleich gut befähigt, bei auftretenden Infektionen Herde der oben eingehend beschriebenen Art in ihrer Leber zu bilden.

Über den Einfluß einer bestimmten Ernährung und über die Wirkung des dadurch gegebenen, besonderen Ablaufs der Verdauungsvorgänge auf die Leber sind schon mehrfach Untersuchungen angestellt, meist jedoch mit einseitiger Berücksichtigung der Leberzelle. Allerdings liegen Tierversuche vor (z. B. von *Kuczynski, Schifrin*), bei denen auch Veränderungen mesenchymaler Gewebssteile beachtet wurden. Leider aber konnte über Ergebnisse in bezug auf die uns angehenden Infiltrate nichts berichtet werden. Wenn wir jetzt etwas über Beziehungen zwischen Ernährung und Rundzellanhäufungen im periportalen Gewebe aussagen wollen, so ist dabei zu berücksichtigen, daß wir über die Ernährung im eigentlichen Sinne bei dem betreffenden Menschen nichts wissen, wie etwa im Tierversuch, wo wir eine reine Kohlehydratkost oder stark fett-haltige Nahrung in beliebiger Menge geben können. Besonders der Einfluß einer einseitigen eiweißreichen Ernährung (vgl. *Kuczynskis* Versuche an Mäusen mit Hühnereiweißfütterung) wird öfters betont; sicheres ist aber noch nicht bekannt. Wir können nur aus dem Ernährungszustande, wie er sich bei der Sektion bietet, einige Rückschlüsse ziehen, werden aber meist nicht feststellen können, ob z. B. ein kachektischer Mensch sich durch gesteigerte Stoffwechselvorgänge (bei an sich genügender exogener Nahrungszufuhr) innerlich verbraucht hat (z. B. *Basadow*), oder aber ob er durch Fehlen einer ausreichenden Ernährung — also bei stark herabgesetzten inneren Umsetzungen — in diesen Endzustand gekommen ist (Nahrungsmangel). Unsere Schlüsse sind deshalb nur bedingt zu verwerten.

Es wird nicht wundernehmen, daß der Hauptteil von Infiltraten bei Menschen im mittleren, ausreichenden Ernährungszustande als dem Durchschnittstyp sowie — entsprechend der physiologischen Variationsbreite — bei solchen zu finden ist, die eine etwas bessere oder leicht reduzierte Körperverfassung haben. Stärkere Veränderungen wären zuallererst bei stark abweichenden Fällen zu erwarten. Menschen mit starkem Fettpolster bieten hier jedoch nichts Besonderes, indem bei mehreren Fällen von meist älteren Leuten, einmal aber auch von einem 3jährigen Kinde die bei Infektionen (hier Appendicitis, Diphtherie) gut ausgebildeten Infiltrate vorzufinden waren. Dies mag nicht so verwunderlich erscheinen wie ähnliche Befunde in der Leber von stark kachektischen Kranken. Man traut einem Körper in solch hochgradig reduziertem Ernährungszustande gar nicht mehr die Kraft zu, stärkere produktive Bildungen zu schaffen, und doch habe ich z. B. in einigen solchen Tuberkulosefällen einen deutlich gegenüber der Norm vermehrten Lymphocytengehalt des periportalen Gewebes gefunden. Am eindrucksvollsten war das Bild der Leber bei einer 82jährigen heruntergekommenen Frau, die trotz diesem Zustande einen sehr beachtlichen Rundzellgehalt des periportalen Gewebes mit mehreren, besonders dichten Herden aufwies.

Zum weit größeren Teile allerdings zeigt die Leber bei derartig stark abgemagerten Individuen ein „leeres“, von Rundzellen fast freies periportales Gewebe, wie es besonders bei kleinen Kindern der Fall ist, die durch längere Ernährungsstörung oder nicht heilbaren Pylorospasmus in den Zustand der Inanition gekommen sind.

Man darf behaupten, daß *der Ernährungszustand auf die Entstehung der Rundzellinfiltrate in der Leber keinen Einfluß hat*. Nur in Fällen starker Kachexie scheint ihre Ausbildung erschwert, jedoch nicht unmöglich zu sein.

Im Anschluß an die Untersuchungen über den Einfluß der Ernährung auf die Lymphocytansammlungen in der Glisssonschen Kapsel können wir hier noch kurz die Frage aufwerfen, ob etwa Heilmittel ihrerseits die Entstehung von Zellinfiltraten begünstigen können. So scheint Kuczynski bei Betrachtung von Leberveränderungen „unter kombiniert toxisch-infektiösen Einwirkungen“ geneigt, Mitteln wie dem Salvarsan oder dem Chinin einen, wenn auch nicht besonders betonten Einfluß auf „lymphfollikelartige Wucherungen im periportalen Gewebe“ zuzuschreiben. Er glaubt, daß der durch diese Pharmaca bewirkte, gesteigerte Blutzerfall einen bestimmten Reiz, zum Teil auf dem Wege über die Milz (s. unten), auf das mesenchymale Gewebe der Leber ausübt. Abgesehen davon, daß er nur über je einen einzigen Fall berichten und deshalb gar keine Vergleiche anstellen kann, muß man sicher derartige Einflüsse ausschließen: In der Leber eines an einer Salvarsandermatitis verstorbenen Mannes fand sich der Rundzellgehalt der Glisssonschen Kapsel nicht im geringsten vermehrt. Auch liegen Tierversuche von Schifrin vor, der nach Salvarsaninjektionen bei Hunden niemals Infiltrate im periportalen Gewebe beobachtet hat. Im übrigen findet man genug

Fälle mit zum Teil stärksten Infiltraten, bei denen jede medikamentöse Therapie (auch die mit Salvarsan oder Chinin) auszuschließen ist.

Mit einer gewissen Berechtigung könnte man nur der Behandlung mit vom Tiere gewonnenen Heilseren eine Wirkung auf lymphocytäre Ansammlungen in der Leber zuschreiben, weil ja vielfach von einem Einfluß von — enteral wie besonders parenteral — zugeführten Eiweißstoffen auf diese Zellansammlungen gesprochen wird (*Kuczynski, Siegmund*). Aber bei meinen Diphtheriefällen, die relativ gleiche Mengen von Diphtherie-Heilserum erhalten hatten, ließ sich keinerlei Abhängigkeit aufdecken. (Auch sprechen von mir angestellte Tierversuche, über die ich hier noch nichts abschließendes aussagen kann, nicht für eine solche Annahme.)

Da wir feststellen mußten, daß die Rundzellinfiltrate der *Glisssonschen Kapsel* in keiner nachweisbaren Abhängigkeit von Alter, Ernährungszustand oder Zufuhr eines Heilmittels stehen, müssen wir uns nach anderen Gründen für ihre Entstehung umsehen. Es ist deshalb jetzt zu prüfen, ob nicht vielleicht Störungen in der Leber selbst für ihre Ausbildung verantwortlich zu machen sind. Man kann an morphologische Veränderungen im Läppchengebiet denken, die eine Reizwirkung — vielleicht mit Hilfe der von der Leberzelle zur Peripherie abströmenden Lymphe — auf das *Glisssonsche* Gewebe auszuüben vermögen. Es kommen neben geweblichen Neubildungen — wie Tuberkeln, Krebsmetastasen, Typhusknötchen, granulomartigen Wucherungen der *Kupfferschen Sternzellen* u. a. — vor allem die histologisch sichtbaren Veränderungen der Leberzelle, nämlich Fett- und Eisengehalt, ferner Atrophie und Nekrose einzelner Bezirke in Frage.

Der Gehalt der Leberzelle an „labilem“ Fette weist ja eine stärkere physiologische Schwankung auf. In Lebern mit solchem als normal zu bezeichnenden Fettgehalte finden sich Rundzellanhäufungen nicht häufiger als in anderen, die sich durch völliges Fehlen von Fett oder durch pathologisch starke Verfettung auszeichnen. Auch die Lage des Fettes, ebensowenig die Art der Ablagerung, ob grob- oder feintropfig, spielen irgendeine Rolle. So fand ich unter vielen Lebern mit starken Infiltraten je die gleiche Zahl (absolut genommen) von solchen mit starkem zentralen, peripheren oder fehlenden Fettgehalten. Ferner sah ich einen Fall (Appendicitis), der bei völliger grobtropfiger Verfettung der gesamten Leber — einem unter meinem Materiale nicht sehr häufigen Vorkommnis — starke Infiltrate zeigte. Auch wenn man annehmen wollte, daß in solchen Fällen die Rundzellanhäufungen als Reaktion auf die Reize entstanden, die von den — durch starken Fettgehalt als geschädigt gekennzeichneten — Leberzellen ausgingen, so ist damit eine Erklärung für die Entstehung von Rundzellanhäufungen in Lebern mit normalem Fettgehalt nicht gegeben.

Da von *Kuczynski* so großer Wert auf Einflüsse von gesteigertem Blutzerfall auf gewebliche Veränderungen in der Leber gelegt wird,

scheint es mir nicht unwichtig zu untersuchen, ob zwischen einem, durch vermehrten Blutabbau entstandenen Eisengehalte der Leberzellen oder der *Kupfferschen* Sternzellen und der Bildung unserer Lymphocyteneinfiltrate im periportalen Gewebe irgendwelche faßbaren Beziehungen bestehen. Doch die Ergebnisse sind auch in dieser Hinsicht negativ: Wohl finden sich mehrfach größere Infiltrate bei positivem Eisenbefunde in den Leberzellen wie in den *Kupfferschen* Sternzellen, doch sieht man noch häufiger sehr starke Rundzellanhäufungen dann ausgebildet, wenn in der Leber auch nicht eine Spur von Eisen abgelagert ist. Das Auftreten von eosinophilen Zellen in den Infiltraten läßt sich ebenfalls nicht mit dem Vorhandensein eisenhaltigen Pigmentes zusammenbringen: Manchmal entdeckt man sie bei gleichzeitigem Eisenvorkommen in den Leberzellen, dann wieder einmal bei isoliertem Eisengehalte der *Kupfferschen* Sternzellen, aber auch in eisenfreien Lebern lassen sie sich nicht minder nachweisen. Als äußerst wichtig für unsere späteren Überlegungen muß ich schließlich die Tatsache anführen, daß ich bei meinem Material in den Infiltraten selbst, d. h. also im Gebiete des periportalen Gewebes, niemals Eisen habe nachweisen können.

Über Beziehungen zwischen dem meist stark wechselnden Glykogengehalte der Leberzellen und der Bildung von lymphocytären Ansammlungen habe ich keine eigenen Untersuchungen angestellt, doch scheinen auch hierbei innere Zusammenhänge nicht zu bestehen, wie aus einer von *Sysak* angegebenen Tabelle zu entnehmen ist.

Es ist daran zu denken, ob nicht vielleicht Neubildungen im Läppchengebiete durch eine „Reizwirkung auf dem Lymphwege“ Rundzellherde im zugehörigen Abflußgebiete, das ist hier die *Glissone'sche* Kapsel, entstehen lassen. Da die aus gewucherten Sternzellen gebildeten Granulome im Vergleich zu dem häufigen Vorkommen der Lymphocyteneinfiltrate äußerst selten sind, kann man einen — wahrscheinlich nicht vorhandenen (*M. B. Schmidt's* Versuche s. unten) — Einfluß vollkommen vernachlässigen. Das gleiche gilt für die Krebsmetastasen. Zwar habe ich einen Fall gesehen, bei dem Rundzellherde im periportalen Gewebe in einer bestimmten Nachbarschaft zu kleinen Krebsmetastasen zu liegen schienen. Inwieweit dies jedoch Zufall war, möchte ich nicht entscheiden, da andere Krebszellnester im selben Schnitt keine Reaktion in dem umliegenden Bindegewebsgebiet ausgelöst hatten. Eine Bedeutung für eine umfassende Erklärung aller Infiltrate ist von dieser Seite nicht zu erwarten. — Wirklich wichtig zu untersuchen sind nur die Verhältnisse bei Typhus und Tuberkulose. Man findet bei beiden Krankheiten so oft Infiltrate mit Typhusknötchen oder Tuberkeln vergesellschaftet, daß sich ungewollt die Annahme engerer Beziehungen aufdrängt.

Zuerst müssen diese spezifischen Herde von den unspezifischen Infiltraten im *Glissone'schen* Gewebe morphologisch eindeutig getrennt werden, damit nicht etwa z. B. Ausläufer der kleinzelligen Zone des Tuberkels für besondere Bildungen gehalten werden. Für den Typhus ist diese Trennung von *Faber*, *M. B. Schmidt* und *Mestitz*

u. a. gemacht worden. Sie ist ja auch verhältnismäßig leicht wegen der verschiedenartigen histologischen Zusammensetzung der betreffenden Gebilde. Ganz anders bei der Tuberkulose: Schon *Virchow* weist darauf hin, daß „die miliaren Lymphome kaum von miliaren Tuberkeln zu unterscheiden“ seien, und in vielen Lebern werden Infiltrate durch Übergreifen benachbarter kleinzelliger Tuberkel auf die *Glissone'sche* Kapsel vorgetäuscht, während sie in Wirklichkeit gar nicht vorhanden sind. Es ist nämlich sehr häufig, daß Lebern mit vielen einzelnen Tuberkeln keinerlei stärkere unspezifische Rundzellanhäufungen daneben aufweisen. Deutlich wird dies allerdings erst dann, wenn bei Gegenwart nur vereinzelter Tuberkel eine richtige Übersicht möglich ist: Dann sind alle Bindegewebsbezirke der *Glissone'schen* Kapsel fast frei von Lymphocytenanhäufungen. Sind dagegen Rundzellherde da, die unspezifisch und von Tuberkeln unabhängig zu sein scheinen (wie sie schon *J. Arnold* beschreibt), so muß erst durch exakte histologische Untersuchung ihre Selbständigkeit nachgewiesen werden. Das sonst sehr brauchbare, von *Virchow* empfohlene Mittel zur Unterscheidung von Tuberkel und unspezifischem Infiltrat, nämlich die Feststellung einer Verkäsung (die ja nur der Tuberkel aufweisen kann) versagt hier; denn die von manchem Tuberkel oft weit ins periportale Gewebe sich kontinuierlich erstreckende kleinzellige Zone verkäst nicht, auch wenn das Tuberkelzentrum schon lange nekrotisch zerfallen ist. Auch enthält sie keine Epitheloidzellen. Das einzige sichere Verfahren ist die Abgrenzung eines Rundzellinfiltrates der *Glissone'schen* Kapsel auf Serienschnitten: Findet man durch lange Reihen hindurch nirgendwo in der Nähe einen Tuberkel, so ist die Selbständigkeit dieses Lymphocytenherdes dann einwandfrei sichergestellt.

Der zweite Nachweis, daß nämlich die Tuberkel (bzw. Typhusknötchen) nicht durch eine Art „Fernwirkung“, etwa auf dem Lymphwege vom Läppchen zur *Glissone'schen* Kapsel, die Rundzellanhäufungen im periportalen Gewebe hervorrufen, geht aus den vorhergehenden Untersuchungen mit hervor: Erstens findet man häufig in der Leber viele Tuberkel ohne jede Zellreaktion im *Glissone'schen* Gewebe.

Für den Typhus gelten hier die Untersuchungen von *R. H. Jaffé*, der in 30 Typhuslebern zwar Typhusknötchen, aber keine lymphocytären *Glisson*-Herde fand. Mir selbst steht leider nur ein einziger Fall zur Verfügung, der trotz Ausbildung vieler spezifischer Typhusknötchen ebenfalls keinerlei Zellvermehrung des periportalen Gewebes aufweist. Auch alle anderen Autoren berichten, daß durchaus nicht immer Typhusknötchen und Lymphzellherde nebeneinander vorkommen.

Zum anderen läßt sich bei der Untersuchung auf Reihenschnitten ziemlich sicher ein regionärer Einfluß der Tuberkel auf ihr „Abflußgebiet“ im Sinne einer lymphocytären Herdbildung verneinen.

Ebensowenig wie spezifische Neubildungen im Läppchengebiete haben Atrophie oder Nekrobiose eines Teiles der Leberzellen eine bestimmte Wirkung auf die Ausbildung der bekannten Herde der *Glissone'schen* Kapsel. Das zeigt am besten die große Zahl der Stauungslebern mit Atrophie oder Nekrose der Läppchenzentren, bei denen fast durchweg

ein geringer Rundzellgehalt des periportalen Gewebes zu finden ist. (Ganz anders allerdings sind die großen Zellansammlungen im Leberbindegewebe bei akuter Nekrose von Leberzellen, bei der toxischen Leberatrophie, zu bewerten, welche in diesem Falle natürlich örtlich bedingt sind.)

Durch die vorigen Untersuchungen haben wir also keine Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß in der Leber selbst liegende, histologisch wahrnehmbare Veränderungen durch direkte, örtliche Reizwirkung die Lymphocyteninfiltrate des periportalen Gewebes entstehen lassen.

Aus unseren bisher gewonnenen Ergebnissen lassen sich jetzt Schlüsse auf den mutmaßlichen Infektionsweg per exclusionem ziehen. Ein Einstiegen der Noxe auf dem Gallenwege kommt für unsere Infiltrate nicht in Frage; denn alle canaliculär in die Leber eindringenden Bakterien können zwar eine typische Cholangitis verursachen. Diese aber hat, wie oben gezeigt, nichts mit den unspezifischen Rundzellanhäufungen des periportalen Gewebes zu tun.

Der Lymphweg ist wenigstens insoweit auszuschließen, als er eine Einwirkung histologisch nachweisbarer Veränderungen des Leberparenchyms auf die *Glissonsche Kapsel* möglich machen könnte. Auch sind keine etwa außerhalb der Leber liegenden Geschehnisse denkbar, die über den Lymphgefäßweg Veränderungen in der Leber setzen könnten; denn der anatomische Verlauf der Lymphbahnen führt von den Parenchymzellen des Leberläppchens zum periportalen Gewebe und von dort über den Hilus aus der Leber hinaus, nicht aber umgekehrt!

Es bleibt also nur der Blutweg als Mittler zwischen den wahrscheinlich weitab von der Leber gelegenen reizaussendenden Stellen und dem Erfolgsort, nämlich dem periportalen Gewebe. Wir werden uns deshalb jetzt nach einer gleichartigen Mitbeteiligung anderer Organe umsehen müssen, um vielleicht auf diese Weise die übergeordnete Ursache aller gleichsinnigen Organveränderungen zu finden.

Es ist zunächst zu prüfen, ob ein Zusammenhang der Leberzellinfiltrate mit Veränderungen des lymphatischen Apparates des Gesamtorganismus — besonders mit der zuweilen bei Infektionen auftretenden Hyperplasie des lymphatischen Gewebes bestehen kann. Es wird von *Arnold*, *Ribbert* u. a. auf derartige Beziehungen hingewiesen und behauptet, daß ebenso wie die gleichzeitig geschwollenen Follikel im Darme auch die sogenannten „Lymphome“ Produkte der Hyperplasie der „normalen“ lymphatischen Knötchen seien. Doch wir finden andersartige Angaben bei *Marcuse*, die um so höher eingeschätzt werden müssen, als er ja selbst noch die Theorie von der hyperplastischen Entstehung der „Lymphome“ vertritt. Sicher würde er sich dieses überzeugenden Argumentes von der Gleichartigkeit der Vorgänge in Leber und Lymphgewebe — besonders des Darms — gern bedient haben; aber er leugnet die Möglichkeit eines Zusammenhangs im Auftreten der beschriebenen Bilder, weil man sowohl „Fälle mit starker Schwellung der Darmfollikel

ohne Leberlymphome, und umgekehrt Fälle mit ausgedehnten Leberlymphomen ohne Follikelschwellung im Darm“ findet. Dieselben Feststellungen habe ich selbst gemacht:

Bei keinem der 8 Fälle, die in der — durch Fehlen der Leukocyten charakterisierten — Gruppe eins (s. oben) aufgeführt sind, waren irgendwelche auffälligen Schwellungen des lymphatischen Gewebes zu entdecken, obwohl man doch bei diesen zum großen Teile rein lymphocytären Herden am ehesten an eine Verwandtschaft mit dem Lymphapparat des Gesamtorganismus denken könnte. Ebenso ließen sich bei Untersuchung von 11 Diphtherielebern jegliche Zusammenhänge vermissen: Die stärksten Infiltrate im Leberbindegewebe zeigten 3 Kinder, bei denen gar keine (einmal nur ganz geringe) Hyperplasie des lymphatischen Gewebes des Darms zu finden war, während in 5 anderen Fällen mit starker Schwellung der Darmfollikel kaum vermehrte Rundzellen in der *Glissoschen Kapsel* gefunden wurden. Besonders beachtenswert sind die Verhältnisse bei zwei jungen Kindern (4 Monate bzw. 2 Jahre alt, mit chronischer Bronchitis bzw. 3 Tage zurückliegender schwerer Verbrühung), die eine besonders starke Ausbildung des lymphatischen Gewebes des Körpers zeigten. In der Lunge des einen zeigten sich sogar große Lymphknötzchen, wie sie dort in solch starker Ausbildung sonst nicht gesehen werden. Trotzdem war der Lymphocytengehalt des Leberbindegewebes in beiden Fällen nicht im geringsten vermehrt.

In Übereinstimmung mit *Marcuse* muß ich also das Bestehen einer Beziehung der Entstehung der Lymphzellinfiltrate des periportalen Gewebes zu irgendwelchen hyperplastischen Vorgängen im lymphatischen Apparate des Gesamtorganismus ablehnen.

Die Lymphocyteneinfiltrate der *Glissoschen Kapsel* kommen zwar bei fast allen Infektionskrankheiten vor, eine bestimmte Regel ist aber dafür nicht zu finden, weshalb sie bei ein und derselben Krankheit einmal in starker Ausbildung auftreten, ein andermal hingegen bei scheinbar gleichen Verhältnissen völlig vermißt werden. Deshalb scheint es mir sehr wichtig, ein anderes, auch bei vielen Infektionskrankheiten stark reagierendes Organ, nämlich die Milz, in Beziehung zur Leber zu untersuchen. Es ist gar nicht nötig, sofort diffizile histologische Untersuchungen über einen Kernzerfall usw. in den Milzknötchen und einen dadurch vielleicht entstehenden Reiz auf eine vikariierende Bildung lymphocytärer Herde in der Leber anzustellen (*Kuczynski*). Es genügt zunächst, Vergleiche zwischen dem Auftreten der Leberinfiltrate und dem des akuten infektiösen Milztumors im allgemeinen anzustellen. Vielleicht können wir hierdurch ein Hilfsmittel in die Hand bekommen, das Auftreten der Rundzellanhäufungen vorhersagen oder wenigstens erklären zu können.

In allen Fällen von Sepsis, Appendicitis, Meningitis und Scharlach, bei denen ich stärkere Infiltrate feststellen konnte, war auch ein infektiöser Milztumor vorhanden. Dieser und die Rundzellanhäufungen gehen dabei nicht immer in der Art parallel, daß je umfangreicher die Milzschwellung, desto größer auch die Zellinfiltration sein müßte. — Auffälliger waren noch die Fälle, bei denen zunächst keinerlei Anhaltspunkt für das Auftreten größerer Rundzellanhäufungen zu finden war: So ließ bei einem Manne mit fortschreitender Nebennierenatrophie (s. oben)

erst eine starke infektiöse Milzschwellung auf eine Sepsis schließen, womit die starken *Glissén*-Herde erklärt wurden. Auch bei einer Frau, die unter den Zeichen einer hämorrhagischen Diathese zugrunde ging, ließ uns der große, weiche Milztumor die ausgedehnten Lymphocytenherde im periportalen Gewebe weniger unerklärlich erscheinen. Bei älterer Tuberkulose wiesen gerade die Fälle eine starke Rundzellinfiltration auf, bei denen ein chronischer Milztumor festgestellt werden konnte. Auch beim Typhus ist ja fast regelmäßig eine erhebliche akute Milzschwellung zu finden. (Auffallenderweise war in dem einzigen von mir untersuchten Falle, der keinerlei Zellvermehrung im periportalen Gewebe aufwies, auch der Milztumor sehr gering. Interessant wären Studien in dieser Hinsicht an einem großen Typhusmaterial.) Krebskranke zeigen oft im *Glissónschen* Gewebe keine Veränderungen. Sind solche aber in starkem Maße vorhanden, so handelt es sich meist um Carcinome, die schließlich zu einer allgemeinen Sepsis mit septischen Infarkten in allen möglichen Organen, mit eitrigen Ausscheidungsherden in der Niere und mit einer septischen Milzvergrößerung einhergehen (wie z. B. ein 37 Jahre alter Mann mit Magenkrebss). Auch hier findet sich also gleichzeitiges Bestehen von Milztumor und Leberinfiltrat. (Ähnliche Verhältnisse z. B. bei Kehlkopfkrebs mit Sepsis oder bei einem ulcerierten Halsdrüsencarcinom.) Schließlich muß ich hier anführen, daß *M. Yamaguchi* bei Besprechung der Tularämie (s. oben) auch auf die bestehende Milzschwellung hinweist. Gleichfalls war in den von *v. Hansemann* vorgebrachten Fällen (die ja stärkere Infiltrate im periportalen Gewebe zeigten) mit skorbutischen Veränderungen unklaren Charakters die Milz stark vergrößert. Bei Menschen mit schwerster Peritonitis vermißt man zuweilen irgendwelche Rundzellreaktion im periportalen Gewebe. Sehr oft fehlt dann aber auch die geringste infektiöse Milzschwellung (2 Männer, 19 und 42 Jahre alt, mit diffuser Peritonitis nach Perforation eines Ulcus duodeni bzw. nach gangränöser Appendicitis, ferner ein 6jähriges Kind mit schwerster eitriger Peritonitis).

Allerdings findet man manchmal Fälle mit infektiöser Milzschwellung ohne stärkere Rundzellinfiltration in der Leber. Es hängt dies wahrscheinlich damit zusammen, daß die Lymphzellanhäufungen zu ihrer Ausbildung erst eine gewisse Zeit brauchen, während sich der akute Milztumor schneller ausbilden kann. Schwieriger liegen die Verhältnisse in den seltenen Fällen, in denen zwar stärkere Lymphocytinfiltrate, aber keine entsprechende Reaktion der Milz vorhanden ist. Zunächst ist daran zu denken, daß im hohen Alter — es handelt sich nämlich um alte Leute von 60—82 Jahren — die atrophische Milz keine stärkere Beteiligung mehr erkennen läßt. Oft liegt aber auch die Einwirkung der entzündungserregenden Schädlichkeit einige Zeit zurück, so daß sich zwar Lymphocyten in nicht übermäßiger Menge (wie in unseren Fällen) noch gehalten haben, der Milztumor aber schon weitgehend zurückgebildet ist. — Jedenfalls gehen alle die Fälle von Sepsis, Menin-

gitis, älterer Tuberkulose u. ä., welche reichliche und ausgesprochen große Infiltrate aufweisen, immer mit stärkerer infektiöser Milzschwellung einher.

Zwei von den uns angehenden Krankheiten jedoch gibt es, bei denen die Milz gewohnheitsmäßig nur eine sehr geringe Reaktion aufweist, bei denen aber in der Leber Rundzellherde auftreten: Die Diphtherie und die ganz frische Tuberkulose. Ich habe schon mehrfach darauf hingewiesen, daß bei Menschen, die aus scheinbar bester Gesundheit heraus plötzlich zu Tode kommen (2 Suicide, 15 und 32 Jahre alt; ein plötzlicher Herztod, 82 Jahre alt, alle mit frischen tuberkulösen Herden), manchmal stärkere Rundzellherde im periportalen Gewebe gefunden werden, ohne daß zunächst irgendeine Erklärung dafür zu finden ist. Auch eine Milzveränderung fehlt. Die Größe und Form, ferner der mehrweniger starke Gehalt an eosinophilen Zellen (die sonst ja völlig fehlen) verbieten es aber, diese Infiltrate etwa noch als normale Bildungen zu bewerten. Bei genauer Untersuchung finden sich dann die oft kleinsten Herde einer frischen tuberkulösen Aussaat (meist in der Lunge, zuweilen auch in anderen Organen, wie z. B. einmal in der Milz, s. oben). In diesen Fällen ist das Leberbindegewebe eben ein spezifisches Reagens auf feinste Veränderungen.

Bei Diphtheriekranken sieht man allerdings häufiger bei Anwesenheit von Lymphocyteninfiltraten im Leberbindegewebe eine wenn auch nur mäßig vergrößerte Milz. (Diese reagiert bekanntermaßen bei Diphtherie überhaupt nur mit recht geringer Schwellung.) In manchen Fällen aber läßt sie trotz stärkerer Rundzellanhäufungen in der Leber überhaupt jegliche Reaktion vermissen.

In diesen Fällen finden wir dafür eine andere, den Leberherden außerordentlich ähnliche Veränderung in einem anderen Organe: Die interstitielle Nephritis. Schon *Marcuse* hat über gegenseitige Beziehungen zwischen Leber und Niere berichtet. Schlüsse aber hat er aus dem relativ häufigen Zusammentreffen der Leberveränderungen mit der „hämorrhagischen Nephritis“ (wie er sie nennt) nicht gezogen. Während ich einen Einfluß einer chronischen Glomerulonephritis auf die Bildung von Lymphzellanhäufungen in der *Glisssonschen Kapsel*, wie das *Siegmund* behauptet, nicht habe nachweisen können (unter 6 Fällen von chronischer Nephritis mit Bildung einer Schrumpfniere und Tod unter den Zeichen der Urämie war niemals der Zellgehalt des periportalen Gewebes auch nur um das geringste vermehrt), vermochte ich das gleichzeitige Vorkommen von interstitieller Nephritis und Leberinfiltraten vielfach zu bestätigen.

Unter 8 Diphtheriefällen, bei denen ich die Niere mit untersuchte, war sechsmal eine interstitielle Nephritis gleichzeitig mit Rundzellanhäufungen im periportalen Gewebe der Leber vorhanden. Darunter erschienen bei 2 Fällen die Infiltrate in Leber und Niere gleich stark, bei den anderen waren sie teils in der Leber stärker ausgebildet als in der Niere, teils umgekehrt. In zwei anderen Diphtheriefällen waren vermehrte Zellherde weder in Leber noch in Niere zu finden. Außer bei Diphtherie habe ich das gleichzeitige Auftreten interstitieller Herde in beiden Organen bei vielen anderen Erkrankungen beobachten können, so z. B. bei Pocken eigentlich regelmäßig (*Wütjen*), bei Scharlach, bei mehreren Sepsisfällen, ferner bei

je 2 Fällen von Meningitis und von Pleuraempyem. Auch in einem Falle von Lungentuberkulose war eine zwar nicht sehr starke, aber doch deutlich vermehrte Infiltration in Leber und Niere gleichzeitig vorhanden. In allen diesen Fällen können, wie oben schon bei der Diphtherie erwähnt, die gegenseitigen Größenverhältnisse der Rundzellherde stärker variieren.

Dieses immerhin recht häufige Zusammentreffen von interstitieller Nephritis mit Lymphocyteninfiltraten des periportalen Gewebes der Leber brauchte an und für sich noch keine besondere Aufmerksamkeit zu erregen. Aber die Feststellung ist doch sehr wichtig, daß beide Veränderungen, alten Erfahrungen gemäß, bei denselben Erkrankungen aufzutreten pflegen, nämlich beide in allerster Linie bei Scharlach und bei Streptokokkeninfekten, besonders schön bei den mischinfizierten Pockenfällen, bei denen immer eine ausgeprägte interstitielle Nephritis von *Wätjen* gesehen wurde, ferner bei Diphtherie und Pleuraempyem, bei Typhus, Masern und schließlich selten bei Tuberkulose (vgl. auch *Fahr*).

Viel auffallender noch ist die völlige morphologische Gleichheit der Zellherde: Beide finden sich im bindegewebigen Interstitium von vorwiegend parenchymatösen Organen, ohne die für die Funktion maßgebende Organeinheit, das „Nephron“ bzw. das „Hepaton“ (*Rössle*), zunächst irgendwie anzugreifen. Durch die allzuenge Lagebeziehung aber kommen sie sehr bald dazu, die Harnkanälchen bzw. Gallengänge zu umschließen und — je nach ihrer Größe mehr oder weniger reichlich — einzelne Zellen durch die Epithelienreihe hindurch ins Lumen zu schicken. Zuweilen zeigen die Gefäße des periportalen Gewebes (im Gegensatz zu den engen Capillaren des Läppchengebietes) eine übermäßige Erweiterung mit starker Blutfüllung, so daß mitunter der Eindruck einer „toxischen Stase“ entstehen kann, — Veränderungen, die bei der interstitiellen Nephritis schon längst bekannt sind. Die Zellzusammensetzung der Infiltrate ist ebenfalls bis ins einzelne vollkommen übereinstimmend: Den Hauptbestandteil der Infiltrate bilden die Lymphocyten, die vom Beginn der Herdbildung an bis zu ihrem Vergehen in annähernd der gleich großen Menge vorhanden sind. Dazwischen sind durchweg nur wenige polynukleäre Leukocyten eingestreut. In vielen Fällen findet man jedoch — sowohl in Leber wie in Niere — eosinophile Zellen, die in oft verhältnismäßig größerer Zahl die Infiltrate gleichmäßig durchsetzen. Ebenfalls pflegen sich gleichsinnig in beiden Organen bei längerem Bestehen der Zellherde Plasmazellen einzufinden (die übrigens in manchen Fällen von tertärer Lues vermehrt aufzutreten scheinen, vgl. auch *Ceelen*), während die Zahl der polynukleären Leukocyten zurückgeht.

Nachdem wir nun Untersuchungen über all die morphologisch erfassbaren Veränderungen angestellt haben, die irgendwie für uns von Wichtigkeit sein könnten, handelt es sich jetzt zunächst darum: Wie stehen unsere Beobachtungen zu den bisher von anderen Autoren geäußerten Anschauungen über das Wesen und die Entstehung der Rundzellinfiltrate im periportalen Gewebe der Leber? Die Beurteilung jeglicher Leber-

veränderungen ist wegen der so mannigfaltigen morphologischen und physiologischen Verknüpfungen dieses Organes außerordentlich schwierig: Ich erinnere nur an ihre Tätigkeit bei der embryonalen Blutbildung, an ihre Beziehungen zum Verdauungsapparat durch Pfortader und Gallenwege und an ihre Stellung im gesamten reticulo-endothelialen Systeme. Es ist deshalb verständlich, daß Vorgänge, die in anderen Organen (z. B. der Niere) leicht eine eindeutige Erklärung finden können, in der Leber zu vielerlei Deutungen Anlaß geben. So handelt es sich bei den von uns untersuchten Veränderungen um immer ganz dieselben Vorgänge — wie aus den eingehenden morphologischen Beschreibungen der verschiedenen Autoren einwandfrei hervorgeht —, aber je nach der Richtung, aus der jeder einzelne Forscher auf sie stößt, werden sie ganz verschieden beurteilt:

Es ist schon anderweitig eingehend dargelegt, daß die beschriebenen LebERVERÄNDERUNGEN mit einer Pericholangitis nichts zu tun haben und deshalb auch nicht damit verwechselt werden dürfen. Die Lymphzellenanhäufungen der Glisssonschen Kapsel sind auch niemals Blutbildungsherde, wie das Herzenberg behauptet: An eine Lieferung von neutrophilen Leukocyten ist wegen ihrer außerordentlich geringen, fast an normales Vorkommen erinnernden Menge und wegen des Fehlens von Jugendformen nicht zu denken. Auch darf das Vorhandensein von eosinophilen Leukocyten (eosinophile Myelocyten fehlen beim Erwachsenen) nicht die einzige Stütze für eine Theorie über wiedererwachte Blutbildung sein: Reife eosinophile Zellen finden sich nämlich in gleicher Menge und bei denselben Krankheiten wie in der Leber so auch in Rundzellinfiltraten von Niere (*Schridde, Wätjen*) und Myokard (*Fahr, Fiebach, Saltykow*), ganz zu schweigen von ihrem häufigen Vorkommen in der Darmwand, in der Nähe von Neubildungen (*W. Fischer*) usw. In allen diesen Fällen wird niemals ein Mensch daran denken, von einer „wiedererwachten Blutbildung“ zu sprechen. Ich erinnere hier im übrigen an die so große Verschiedenheit der von uns eingehend beschriebenen lymphatischen Anhäufungen des Erwachsenen von den Herden im periportalen Gewebe bei manchen Frühgeburten (s. oben), die ja eine völlig andere morphologische und cytologische Zusammensetzung haben und vielleicht mit einer Blutbildung in Zusammenhang gebracht werden dürfen. (In manchen Fällen von Anämia gravis kommen nach Angaben von *Meyer* und *Heineke* Herde in der Glisssonschen Kapsel des Erwachsenen vor, die den Blutbildungsherden des Embryo völlig gleich sein sollen. Ich kann darüber nicht urteilen, weil ich selbst in 3 Fällen von *Biermerscher Anämie* keine derartigen Veränderungen gefunden habe.)

Kuczynski erklärt die periportalen lymphatischen Herde als „Milzersatz“. Er geht zunächst von der bekannten Tatsache aus, daß zwischen Leber und Milz in bezug auf das reticulo-endothiale System starke Abhängigkeiten bestehen, so daß bei eingestellter Funktion der Milzpulpa

(im Tierversuch durch Milzexstirpation erreichbar, *M. B. Schmidt*) eine Wucherung der *Kupfferschen Sternzellen* als „kompensatorische Leistung des latenten Milzapparates der Leber“ eintritt. (Der Ausdruck „Milzgewebe der Leber“ wurde wohl von *Aschoff* mit *McNee* geprägt!) Bis hierher sind seine Folgerungen bewiesen eben durch die Versuche *M. B. Schmidt*s. Auch hat *Rössle* z. B. die „Übernahme der blutverarbeitenden Funktion des Reticulums der Milz durch die syncytialen Verbände der *Kupfferschen Sternzellen* der Leber“ gesehen. *Kuczynski* geht aber nun weiter und behauptet, es müßte ebenso wie zwischen Milzpulpa und *Kupfferschen Sternzellen* der Leber eine gleiche Beziehung zwischen Milzknötchen und einem „primären lymphatischen Element“ in der *Glissonschen Kapsel* bestehen. Eine bei nur ganz vereinzelten seiner Fälle beobachtete Nekrose im Inneren der Milzfollikel soll auf einen Ausfall der „lymphatischen Bildungsstätten“ hinweisen. Als Ersatz dafür entstanden nun die Lymphzellanhäufungen im Leberbindegewebe. *Kuczynski* räumt selbst ein, daß eine Schädigung der Milzfollikel sehr oft nicht erkennbar ist. Außerdem muß man doch zugeben, daß durch Milzexstirpation im Tierversuch die „lymphatischen Bildungsstätten“ in der Milz noch viel wirkungsvoller ausgeschaltet sind als bei den von *Kuczynski* beobachteten Einzelfällen. Und trotzdem hat *M. B. Schmidt* niemals Zellanhäufungen gesehen, die mit den von Infektionen her bekannten Infiltraten irgendwie verglichen werden könnten. Er selbst betont, daß die durch Wucherung der *Kupfferschen Sternzellen* entstandenen Herde „absolut nichts“ mit den bekannten „Knötchen bei Infektionskrankheiten“ zu tun hätten. Deshalb muß ich sagen, daß mir eine „Ersatzfunktion“ der Lymphocyteninfiltrate der *Glissonschen Kapsel* bei nicht erkennbarer Schädigung der Milzfollikel recht unwahrscheinlich vorkommt. — Die Erklärung der Rundzellinfiltrate der Leber durch Weiterführung „entzündlicher Noxen“ auf dem Pfortaderwege (*Kahlstorff*) ist viel zu speziell und scheidet für eine allgemeine Deutung der Entstehung der Lymphzellherde völlig aus. Außerdem habe ich in einigen solchen Fällen gleichzeitig dieselben interstitiellen Veränderungen in der Niere gefunden, für die eine Entstehung auf dem Pfortaderwege ja nicht in Frage kommt. Liegt es da nicht näher, auf eine gesonderte Erklärung der Leberveränderung zu verzichten und besser beide Vorgänge auf gleichartige Entstehungsursachen zurückzuführen?

Es stehen sich also nur noch 2 Ansichten gegenüber: Die von der entzündlich-exsudativen Entstehung der Infiltrate (*Ghon, Kahlstorff, Rössle, Sysak*), und die von der Hyperplasie der schon normalerweise im periportalen Gewebe vorhandenen lymphatischen Knötchen (*Arnold, Marcuse, Mestitz, Ribbert*). Die letztere Ansicht scheint aus folgenden Gründen den gegebenen Verhältnissen nicht gerecht zu werden: Normalerweise kommen in der *Glissonschen Kapsel* gar keine lymphatischen Knötchen vor. Ein gewisser Reichtum des Leberbindegewebes an Lymphocyten

berechtigt noch nicht dazu, von einem „lymphatischen Gewebe“ zu sprechen. Außerdem ist es dann nicht verständlich, warum dieses „normale“ lymphatische Gewebe so gar nicht mit den Veränderungen des übrigen Lymphapparates des Organismus mitgeht. Während doch sonst bei Kindern das lymphatische System wesentlich besser ausgebildet ist als beim Erwachsenen, sind im Lymphzellgehalt des periportalen Gewebes keine vom Alter abhängigen Schwankungen zu finden, wie ich oben nachweisen konnte. Auch laufen bei Erkrankungen die Veränderungen des übrigen Lymphapparates (z. B. im Darm) oft sogar der Ausbildung von Lymphocytenherden in der Leber geradezu entgegen (s. auch *Marcuse*), ein völlig unverständliches Verhalten! Zwar kann sich lymphatisches Gewebe überall bei Einwirkung bestimmter Reize neu bilden (*Ribbert*), ein Vorgang, der wahrscheinlich auch in einem bestimmten Stadium im Leberbindegewebe vorkommt (s. unten); das ist dann aber keine Hyperplasie „normaler Lymphknötchen“ mehr.

Am wahrscheinlichsten ist mir die rein entzündliche Entstehung der Rundzellinfiltrate, für welche neben der Zusammensetzung aus typischen Entzündungszellen — nämlich Lymphocyten, neutrophilen, besonders aber eosinophilen Leukocyten und Plasmazellen — auch die Gleichartigkeit von Leber- und Nierenveränderungen spricht. Auch im Myokard können übrigens (nach *Fahr*, *Fiebach*, *Saltykow*) dieselben interstitiellen Herde hauptsächlich bestehend aus kleinen Rundzellen neben Plasmazellen und eosinophilen Zellen mehrfach vorkommen. Ferner ist das fast regelmäßige Zusammentreffen der Lymphocyteninfiltrate der Leber mit der akuten Milzschwellung auffallend, bei der ja oft auch Lymphocyten und Plasmazellen vermehrt sind.

In Anlehnung an die Vorgänge bei der interstitiellen Nephritis (*Schriddé*) können wir uns den Verlauf der Entzündung vielleicht folgendermaßen vorstellen: Die Toxine der Streptokokken oder mancher anderer Bakterien gelangen auf dem Blutwege in Leber und Niere, die beide als Ausscheidungsorgane sehr gut durchblutet werden. Die ausscheidenden Epithelien, die von den Bakterienprodukten morphologisch nicht verändert werden, lassen nun aus bisher nicht geklärten Gründen einen Teil der Toxine auf dem Lymphwege abströmen. In den nächstgelegenen Sammelstellen des Abflußgebietes (kleinste Bezirke der *Glissonschen Kapsel* bzw. Markrindenzone der Niere) kommt es zu einer Wirkung auf die Blutgefäße, die zum Teil mit einer Erweiterung antworten. Man kann sich vorstellen, daß nun — durch die „toxische Stase“ des Blutes und vielleicht eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwand unterstützt — hauptsächlich Lymphocyten, daneben sehr wenige Leukocyten, auch eosinophile Zellen austreten und die uns bekannten Herde bilden: Wir müssen an dieser Stelle die Frage beantworten, warum bei unseren Untersuchungen in der *Glissonschen Kapsel* der Leber (wie ja auch bei der interstitiellen Nephritis) fast ausschließlich Lymphocyten auftreten,

ohne daß zunächst — wie sonst bei akuten Entzündungen — die Leukozyten die Oberhand haben. Der Einwand, daß wir in unseren Fällen nur die älteren Stadien einer Entzündung vor uns hätten, in denen die Lymphocyten die vorher vorhanden gewesenen Leukocyten schon abgelöst hätten, ist deshalb hinfällig, weil diese Lymphocytenherde ja sogleich im Beginne der Erkrankung auftreten, wie es z. B. sehr schön ein ganz akut verlaufener Fall von Purpura variolosa (40 jähriger Mann, Bukarest) zeigt: Obwohl der Tod bereits nach 4 Tagen erfolgte, fanden sich doch schon stärkere Rundzellinfiltrate im periportalen Gewebe. Man wird deshalb, wie Schridde, eine „lymphocytotaktische“ Reizwirkung voraussetzen können, wenn man nicht vielleicht besser eine ganz bestimmte Reaktionslage des erkrankten Organismus annehmen will, bei welcher er eben nur in der uns hier bekannten Weise auf toxische Reize antworten kann. Nach einiger Zeit bilden sich aus den Reihen der Lymphocyten dann auch Plasmazellen, während die polynukleären Leukocyten zurücktreten. Es ist nun gar nicht ausgeschlossen, daß es zu diesem Zeitpunkte auch zu einer autochthonen, proliferativen Entstehung von Lymphocyten kommt, ja daß dieser Vorgang schließlich allein maßgebend ist. Als Stütze für diese Ansicht mag auch das völlige Fehlen von Leukocyten in diesem Stadium dienen: Die örtlich entstehenden Lymphocyten drängen die sonst sogar normalerweise vorhandenen oxydasepositiven Zellen aus dem Neubildungsbezirke weg. (Die oben als Gruppe „eins“ beschriebenen Herde würden diesem Stadium entsprechen.)

Wie kann es aber zur Ausbildung von Lymphocytenherden in der Glissonschen Kapsel dann kommen, wenn „jene schweren Grundkrankheiten (sc. Pocken, Scharlach, Diphtherie, Sepsis usw.) nicht vorliegen?“ (Rössle). Zunächst muß hier erwidert werden, daß Infiltrate durchaus nicht immer bei den schwersten, zum Tode führenden Krankheiten auftreten (wie schon Marcuse feststellt), sondern daß gerade Menschen mit leichten Infekten, die nur interkurrent zu Tode kommen, starke Rundzellherde aufweisen: Musterbeispiele hierfür sind die mehrfach erwähnten Fälle mit ganz frischer, erscheinungslos verlaufender Tuberkulose (s. oben).

Ein anderer Punkt von besonderer Wichtigkeit, über den wir aber noch so gut wie gar nichts wissen, ist die mögliche Dauer des Bestehenbleibens der Infiltrate nach Ablauf der Erkrankung. Allem Anschein nach können sie lange Zeit erhalten bleiben: Marcuse hat bei einem Kinde ihre Fortdauer über 3 Monate hin ziemlich sicher nachgewiesen. Bei Erwachsenen könnten sie sich nach seiner Angabe sogar 3 bzw. 5 Jahre (!) gehalten haben. Solange wir aber nichts wirklich Sichereres darüber wissen, wie lange nach einer Erkrankung noch die dabei entstandenen Rundzellherde gefunden werden können, dürfen wir unter gar keinen Umständen vom „normalerweise stärkeren“ Vorkommen der Lymphocyten im periportalen Gewebe sprechen; denn fast niemals können wir über

lange Jahre hin die Anamnese eines Menschen besonders über leichte Erkrankungen (wie z. B. frische, bald wieder ausgeheilte Tuberkulose) vollständig erheben. So wird man bei den wenigen Fällen, für die ich eine Erklärung bislang noch schuldig geblieben bin, vielleicht an eine gar nicht einmal sehr lange zurückliegende Erkrankung denken müssen, deren Spuren wir noch vor uns sehen.

Über die Art der Ausheilung der Infiltrate vermag ich nichts auszusagen. Wahrscheinlich können sie meist verschwinden, ohne besondere Spuren zu hinterlassen. In manchen Fällen wäre vielleicht eine Überleitung zu den chronischen Entzündungen der *Glissonschen* Scheide denkbar, wie sie *Rössle* beschreibt. Ein Übergang in eine Cirrhose kommt aber sicher bei dieser Art selten vor (*Rössle*).

Klinisch sind die Infiltrate völlig bedeutungslos. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die Rundzellherde durch Druck auf die kleinen Gallengänge etwa eine Gallestauung hervorrufen könnten. (Ein bei Infektionskrankheiten auftretender leichter Ikterus ist vielmehr auf einen vermehrten anhepatischen Blatabbau oder vielleicht auf eine hepatocelluläre Schädigung zurückzuführen.) Ein klinischer Nachweis der durch die Epithelien wandernden Zellen, etwa mit der Duodenalsonde, ist wegen ihrer allzugegeringen Menge unmöglich.

Eine endgültige Klarheit über die Bedeutung der Infiltrate des periportalen Gewebes, besonders über die Dauer ihres Bestehenbleibens und die Art ihrer Ausheilung vermag uns wohl nur der Tierversuch zu geben.

Zusammenfassung.

1. Das periportale Gewebe der Leber zeigt beim gesunden Menschen einen mäßigen Lymphocytengehalt, der vom Lebensalter unabhängig ist: Richtige „Lymphknötchen“ kommen normalerweise nicht vor.

2. Die sich bei Infektionskrankheiten (Pocken, Scharlach, Diphtherie, Sepsis, Meningitis, Pleuraempyem, Tuberkulose usw.) oft ausbildenden starken Rundzellanhäufungen in der *Glissonschen* Kapsel stehen in keinem nachweisbaren Zusammenhange mit Alter oder Ernährungszustand des Kranken.

3. Eine histologisch erkennbare Veränderung der Leberzellen (wie etwa abnorme Verfettung, starker Eisengehalt u. ä.) bei Gegenwart der beschriebenen Zellherde besteht nicht. Auch findet sich keine Abhängigkeit dieser Zellherde von Neubildungen im Läppchengebiete (wie Tuberkeln, Krebsmetastasen u. a.).

4. Beziehungen zwischen dem Auftreten der Lymphocytanhäufungen und dem Verhalten des lymphatischen Apparates des Gesamtkörpers sind nicht festzustellen.

5. Die lymphocytären Infiltrate des periportalen Gewebes treten sehr oft zusammen mit einer infektiösen Milzschwellung oder — nicht so

häufig — mit einer interstitiellen Nephritis (besonders bei Pocken, Scharlach und Diphtherie) auf. Sie sind wahrscheinlich als entzündliche Folgen der Einwirkung von Bakterientoxinen anzusehen.

Schrifttum.

- Aiello*: Erwähnt bei *Henke-Lubarsch*, Bd. 5, 1, S. 274. — *Arnold*: Über Lungen-tuberkulose. *Virchows Arch.* 82 (1880). — *Ceelen*: Plasmazellen in der Niere. *Virchows Arch.* 211, 276. — *Faber*: Typhus. *Beitr. path. Anat.* 68, 458. — *Fahr*: Herzveränderungen bei Scharlach. *Virchows Arch.* 232 (1921). — Interstitielle Nephritis. *Henke-Lubarsch*, Bd. 6, 1, S. 362. — *Fiebach*: Interstitielle Myokarditis. *Virchows Arch.* 233 (1921). — *Fischer, W.*: Eosinophile Leukocyten. *Beitr. path. Anat.* 55, 1. — Leber bei Malaria. *Henke-Lubarsch*, Bd. 5, 1, S. 699. — *Fraenkel*: Paratyphuserkrankung. *Münch. med. Wschr.* 1918 I, Nr 20, 523. — *Friedreich*: Neuer Fall von Leukämie. *Virchows Arch.* 12, 37 (1857). — *Ghon*: *Aschoff's Lehrbuch der Pathologie*. Spezieller Teil, Leber. — *Gruber*: *Henke-Lubarsch*, Bd. 5, 1, S. 506, 536, 553, 635. — *v. Hansemann*: Anatomische Befunde bei Skorbut. *Verh. dtsch. path. Ges.* 1. Tagg. 1898, 143. — *Herzenberg*: Extramedulläre Granulo- und Erythropoese. *Beitr. path. Anat.* 73. — *Jaffé, R. H.*: Typhöse Leberveränderungen. *Virchows Arch.* 228, 366. — *Kahlstorff*: Infiltrate im periportalen Bindegewebe. *Beitr. path. Anat.* 78, 512. — *Klinge*: Fieberhafter Rheumatismus. XII. Mitt. *Virchows Arch.* 286. — *Koch u. Wätjen*: Sektionsbefunde bei Pocken. *Dtsch. med. Wschr.* 1918, Nr 49, 1376. — *Kuczynski*: Leber bei gesteigertem Blutzerfall. *Beitr. path. Anat.* 65 (1919). — *Edw. Goldmanns* Untersuchungen. *Virchows Arch.* 239, 185. — *Lubarsch*: Aussprache zu *v. Hansemann*. *Verh. dtsch. path. Ges.* 1. Tagg. 1898. — *Marcuse*: Leberlymphome bei Infektionskrankheiten. *Virchows Arch.* 160 (1900). — *Mestitz*: Typhus. *Virchows Arch.* 244, 498 (1923). — *Meyer E. u. Heineke*: *Verh. dtsch. path. Ges.* 9. Tagg. 1905. — *Dtsch. Arch. klin. Med.* 88 (1906). — *Mollier*: Zit. nach *Gruber* in *Henke-Lubarsch*. — *Naunyn*: Reine Cholangitis. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 29 (1917). — *Rezek u. Lauda*: *R. Jaffés* Spontanerkrankungen kleiner Laboratoriumstiere. — *Ribbert*: Beiträge zur Entzündung. *Virchows Arch.* 150, 390. — *Röhrer*: Schweinepest. *Virchows Arch.* 284, 213. — *Rössle*: *Henke-Lubarsch*, Bd. 5, 1, S. 254, 272. — Hepatose und Hepatitis. *Schweiz. med. Wschr.* 59, Nr 1. — Diskussionsbemerkung zu *M. B. Schmidt*. *Verh. dtsch. path. Ges.* 17. — *Roth*: Diphtherie. *Virchows Arch.* 54, 254. — *Saltykow*: Diffuse Myokarditis. *Virchows Arch.* 182, 1 (1905). — *Schirrin*: Ernährungsformen und Salvarsan. *Virchows Arch.* 287, 175 (1932). — *Schmidt, M. B.*: Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung. *Verh. dtsch. path. Ges.* 17. Tagg. 1914. — Typhus abdominalis. *Zbl. Path.* 18, 593 (1903). — *Schridde*: Interstitielle Nephritis. *Beitr. path. Anat.* 55, 345. — *Sengupta*: Wirkung von Coli-Kulturen auf Leber. *Beitr. path. Anat.* 90, 371 (1932). — *Seyfarth*: Malaria. *Henke-Lubarsch*, Bd. 1, 1, S. 221. — *Siegmund*: Immunität und Entzündung. *Verh. dtsch. path. Ges.* 19. Tagg. 1923. — Selbständige intrahepatische Cholangitis. *Beitr. path. Anat.* 87, 425. — *Sternberg*: Vortrag in Leipzig 1922, s. *Mestitz*. — *Sysak*: Leberveränderungen im Kindesalter. *Virchows Arch.* 252 (1924). — Pathologische Veränderungen bei Scharlach. *Virchows Arch.* 259, 647. — *Umbel u. Heine*: Cholangie. *Arch. f. exper. Path.* 103, 329. — *Virchow*: Pathologische Physiologie des Blutes. *Virchows Arch. H. 3* (1847). — Die krankhaften Geschwülste. Bd. 2, S. 555. — *Wagner, E.*: *Arch. Heilk.* 2 (1861). — *Yamaguchi*: Hasenkrankheit. *Path. Inst. Niigata, rpr. from the Trans. jap. path. Soc.* 21 (1931).
-