

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik [Vorstand: Prof. H. Eppinger] in Wien.)

Über experimentelle Hepatitis¹.

Von

Hans Popper.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Oktober 1936.)

Die seröse Hepatitis, deren große Bedeutung in der letzten Zeit besonders betont wurde (*Rössle*), ist durch folgende Trias gekennzeichnet, die sich nach den Untersuchungen von *Eppinger*, *Kaunitz* und *Popper* bzw. von *Popper* sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen nachweisen läßt: *Erweiterung der Disseschen Räume zwischen Leberzellbalken und Capillaren mit Füllung durch ein eiweißreiches Exsudat, ödematöse Verbreiterung und strotzende Lymphgefäßfüllung in den periportalen Feldern und endlich Ödem des Gallenblasenbettes*. Im Tierexperiment läßt sich eine geschlossene Reihe von der akuten serösen Entzündung bis zur schwersten Leberveränderung, der *akuten Atrophie*, und ebenso zur *Lebercirrhose* nachweisen. Dies steht mit der von *Rössle* auf Grund anatomischer Befunde, von *Eppinger* auf Grund klinischer Beobachtung erfolgten Annahme in Übereinstimmung, daß das erste Stadium der Lebercirrhose des Menschen eine seröse Hepatitis ist, ebenso mit der Vorstellung *Eppingers*, daß auch dem Icterus catarrhalis eine gleiche Veränderung oder zumindest Frühstadium zugrunde liegt. Beide Krankheitsgruppen waren im Tierversuch durch verschiedene Form der Zufuhr von Allylformiat, einer niedrig gebauten ungesättigten Verbindung, erzeugt worden.

Das morphologische Vollbild der serösen Hepatitis fand sich beim Menschen besonders ausgeprägt bei der Beri-Beri, weniger klar bei den wenigen beobachteten Fällen von Icterus catarrhalis, weiters nach Infektionskrankheiten verschiedener Art und nach Vergiftungen, jedoch bestehen, wie vielfache histologische Untersuchungen gezeigt haben, *außerordentlich häufig unter den mannigfaltigsten Umständen irgendwelche Zeichen von seröser Entzündung in der Leber des Menschen*, ja es erscheint schwierig vollkommen normale Lebern ohne Zeichen von seröser Hepatitis zu finden, da anscheinend schon der Todeskampf derartige Veränderungen auslösen kann. Danach ist anzunehmen, daß die seröse Hepatitis in der menschlichen Pathologie *die Antwort auf ganz verschiedene und sehr zahlreiche Reize* darstellt.

¹ Vortrag in der Vereinigung der pathologischen Anatomen Wiens in der Sitzung vom 22. Juni 1936.

Zweck der folgenden Darstellung soll es nun sein, zu zeigen, daß auch beim Tierexperiment sowohl hinsichtlich der verschiedenen Tierarten, als auch hinsichtlich der verschiedenen Gifte von der Natur der gleiche Weg eingeschlagen wird.

So kann man sogar beim Kaltblütler durchaus vergleichbare Veränderungen nachweisen, wobei an dieser Stelle die Befunde beim Feuersalamander, der *Salamandra maculata*, besprochen seien. Es lassen sich

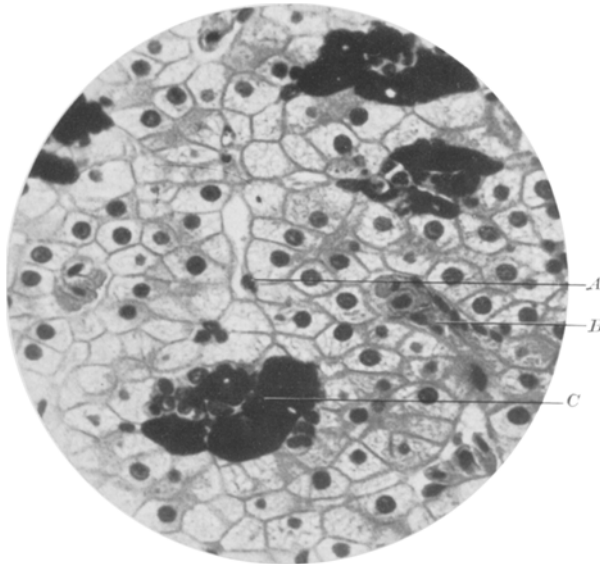


Abb. 1. Normale Salamanderleber. *A* Kupffersche Sternzelle in einer leeren Capillare. *B* Erythrocyten in einer Capillare. *C* Pigmentzelle.

bei diesen Tieren durch Vergiftung mit Allylformiat Veränderungen auslösen, die weitgehend denen beim Menschen oder beim Säugetier entsprechen. Das Gift wurde unter die Rückenhaut in Dosen von 20—40 mg bei etwa 30 g schweren Tieren verabfolgt, wobei der Tod des Tieres in wechselnder Zeit, etwa $\frac{1}{2}$ —5 Stunden nach der Giftzufuhr, erfolgte. Ähnliche Bilder wurden auch nach intraperitonealer Verabfolgung beobachtet.

Der Läppchenaufbau der Säugetierleber fehlt bei den Salamandern, vielmehr handelt es sich nach den Darstellungen von *Krause* und *Oppel* um eine zusammengesetzte verzweigt-tubulöse Drüse, deren Tubuli netzförmig miteinander verbunden sind. Die topographischen Verhältnisse zwischen Leberzellen und Lebercapillaren sind jedoch durchaus denen beim Säugetier vergleichbar. Die Leberzellen erscheinen groß (Abb. 1) wie ja überhaupt bei den Amphibien die einzelnen Zellelemente wesentlich größer sind als beim Säugetier und die Bilder dadurch bedeutend

klarer erscheinen. In den Leberzellen findet sich, wie an der wabigen Struktur erkennbar, außerordentlich reichlich Glykogen. Die Capillaren sind von einem dünnen Häutchen ausgekleidet, das sich durch Bindegewebsfärbungen, besonders nach *Mallory*, sehr klar darstellen läßt. Auf ihnen sitzen sternförmig verzweigte Zellen, die den *Kupfferschen* Sternzellen entsprechen. Daß es sich hier tatsächlich um sog. Reticuloendothelzellen handelt, dürfte nach den Untersuchungen von *Schmidt* bewiesen sein, der mit Trypanblauausspeicherung diese Zellen überzeugend darstellen konnte. Daneben finden sich noch große, von schwarzem Pigment

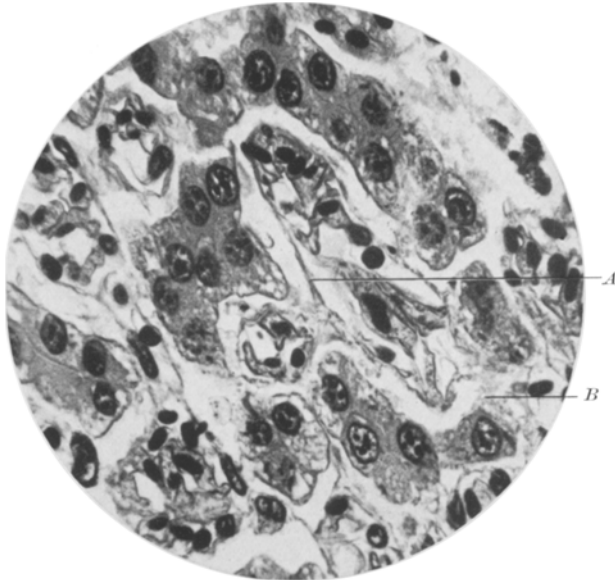


Abb. 2. Salamanderleber. 1. Stadium. Eiweißgefüllte Dissese Räume. A Verdickte Capillarmembranen. B Eiweißschollen.

erfüllte Zellen, deren Zugehörigkeit noch nicht völlig geklärt ist. Die Verbindung zwischen Capillarmembran und Leberzelle ist außerordentlich innig, ein *Dissese* Spaltraum an keiner Stelle nachweisbar. Die Capillaren selbst sind verhältnismäßig spärlich, von roten Blutkörperchen erfüllt, die bei diesen Tieren außerordentlich groß und selbstverständlich kernhaltig sind.

Vergiftet man einen Salamander mit Allylformiat, so ist bereits nach kurzer Zeit eine hochgradige Hyperämie zu erkennen, die bei diesen Tieren durch die strotzend mit kernhaltigen Erythrocyten gefüllten Capillaren besonders eindrucksvoll ist. Einige Zeit später findet sich meist ein ganz anderes Bild. Die Capillaren sind weit eröffnet, aber nicht von Erythrocyten, sondern von in der Hämatoxylin-Eosinfärbung sich rot färbenden Massen erfüllt, die Plasma entsprechen, das durch die Fixation schollig

geronnen ist. Nach *Rössle* könnte man diesen Zustand, den er gerade bei der Basedowleber sah, als seröse Stase bezeichnen. Wie weit es sich bei den Tieren bereits um einen pathologischen Zustand oder um eine abnorme Senkung von roten Blutkörperchen im Organ handelt, sei offen gelassen. Bei einem nächsten Stadium der Vergiftung (wie anfänglich schon erwähnt, hängt die Schwere des Zustandsbildes nicht immer von der Dosis, bzw. der verstrichenen Zeit ab) sind die Capillarmembranen in weitem Ausmaß von den aus Parenchymzellen bestehenden Balken

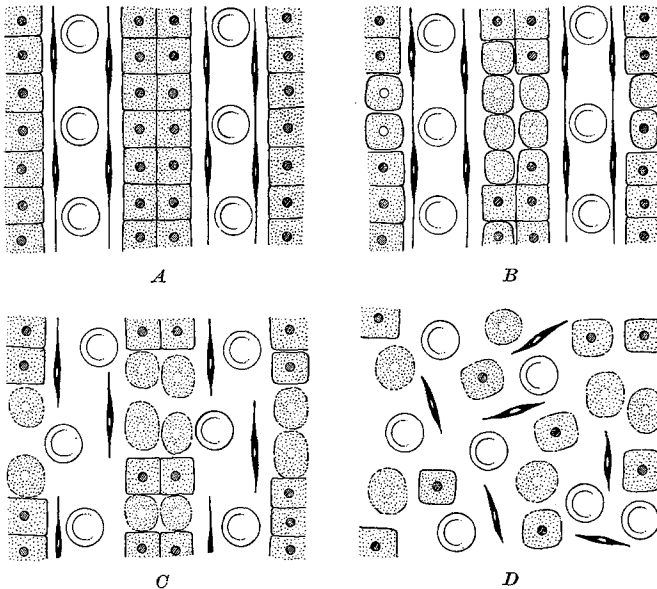


Abb. 3. (A, B, C, D.) Schematische Darstellung der Veränderungen in der Leber bei der akuten Allylformiatvergiftung des Hundes. A Erweiterung der Disseschen Spalträume. B Störung des Gefüges der Leberzellbalken mit Degenerationserscheinungen an den Zellen. C Durchtritt von roten Blutkörperchen in die Disseschen Räume. D Auflösung der Struktur. (Nach „Die seröse Entzündung“ von *Eppinger, Kaunitz und Popper*. Wien: Julius Springer 1935.)

abgehoben; so ist ein Raum entstanden, der durchaus dem *Dissesehen* Raum entspricht, und schollig geronnenes Eiweiß enthält (Abb. 2). Diese Bilder sind besonders deutlich, wenn man nicht mit Formalin fixiert, sondern mit der außerordentlich stark eiweißfällenden *Carnoyschen* Fixationsflüssigkeit¹. So wird das Plasmaeiweiß, das durch Formalin nicht verändert wird, niedergeschlagen. Diese Fixation eignet sich, wie bereits mehrfach betont, besonders zur Darstellung der serösen Entzündung, da ja hier der histologische Nachweis der ausgetretenen Plasmaeiweißkörper von besonderem Werte ist. Die Leberzellen selbst sind jetzt

¹ 6 Teile absoluter Alkohol, 3 Teile Chloroform, 1 Teil Eisessig. Es empfiehlt sich die Verwendung ganz dünner Scheiben.

platt, ihr Gefüge wohl erhalten, das Protoplasma wesentlich mehr homogen, anscheinend glykogenarm. Es liegt hier also das Bild der serösen Hepatitis vor, und zieht man die schematische Darstellung der serösen Hepatitis der Säugetiere in der Bearbeitung von *Eppinger, Kaunitz* und *Popper* heran, die hier wiedergegeben werden soll (Abb. 3), so würde das vorgefundene Bild das erste Stadium dieses Schemas darstellen. Dabei erscheinen die Capillarwände oft stark verdickt und gequollen, ein Zustand, der auch in der menschlichen Pathologie immer wieder, besonders bei Fällen von Urämie, angetroffen wird.

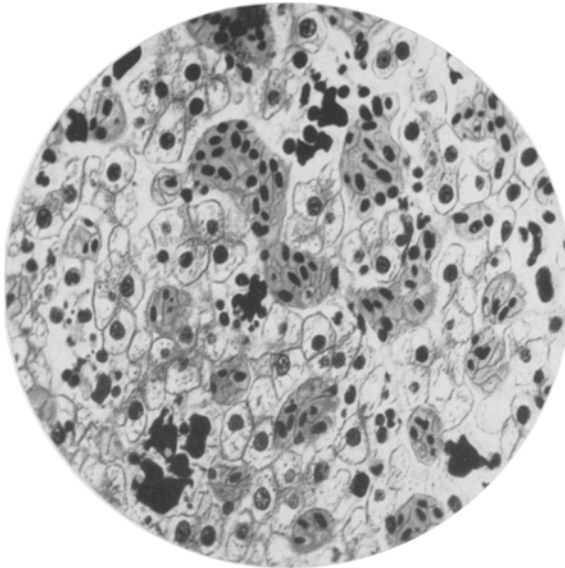


Abb. 4. Salamanderleber. 2. Stadium. Abrundung der Leberzellen, die teilweise frei in den *Dissischen* Räumen liegen.

In anderen Fällen wiederum ist das Gefüge der Leberzellbalken gestört, einzelne Leberzellen sind bereits losgelöst, und haben eine runde Gestalt angenommen, liegen anscheinend in dem stark erweiterten *Dissischen* Raum, allseits von Eiweißschollen umgeben, was dem zweiten Stadium des Schemas der Säugetierleber entspricht (Abb. 4).

In anderen Präparaten dagegen sieht man in den jetzt noch mehr erweiterten *Dissischen* Räumen rote Blutkörperchen, die Capillaren selbst sind zwar von Erythrocyten reichlich erfüllt, jedoch enger als in den früheren Stadien, gleichsam komprimiert. Jedenfalls ist es jetzt zu einem Austritt von roten Blutkörperchen gekommen und es ist wohl berechtigt, auf das dritte Stadium des Schemas zu verweisen (Abb. 5).

Bei besonders lang dauernder Vergiftung kann man schließlich eine völlige Aufhebung der Struktur erkennen. Die Leberzellen sind voll-

kommen aus dem Verband gerissen und liegen abgerundet, einzeln oder in größeren Haufen. Die Capillarwände sind zerrissen, ihre Reste mit *Kupfferschen* Sternzellen liegen unregelmäßig verstreut und sind ebenso wie die runden Leberzellen von roten Blutkörperchen und schollig geronnenen Plasmamassen umgeben (Abb. 6). In diesem vierten Stadium (Vgl. Schema) besteht also eine völlige Destruktion des Gefüges mit Exsudatseenbildung, die wir als letztes Stadium der akuten serösen Entzündung der Säugetierleber sehr genau kennen. Diese Veränderungen können herdweise auftreten oder bei anderen Tieren die ganze Leber

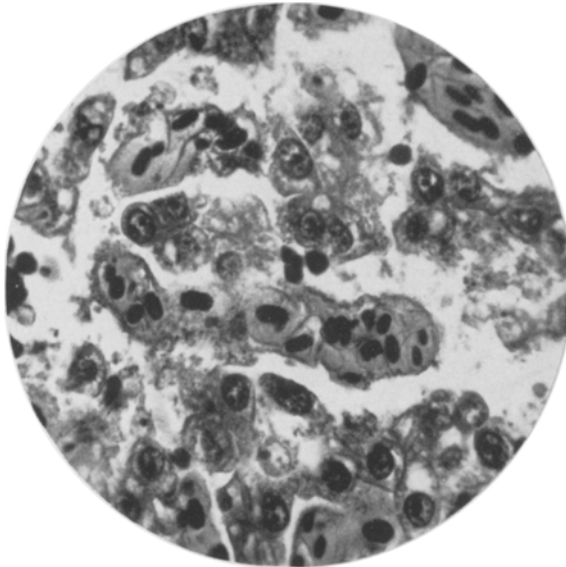


Abb. 5. Salamanderleber. 3. Stadium. Beginnende Auflösung. Erythrocyten und reichlich Eiweiß in den weiten Spalträumen.

betreffen. Dann liegt das Bild der schweren akuten Leberatrophie beim Salamander vor.

Wenn es auch möglich war, *die akuten Stadien der serösen Entzündung beim Kaltblütler in ähnlichem Ablauf zu demonstrieren wie beim Säugetier*, so fehlen bis jetzt noch chronische Veränderungen, da es bisher noch nicht gelungen ist, Salamander nach Allylformiatvergiftung längere Zeit überleben zu lassen. Die Tiere sind nach der ersten Injektion immer wieder eingegangen, bzw. haben auf keinen Fall die zweite überlebt. Man kann also in der Kaltblütlerleber mit dem gleichen Gift, mit Allylformiat, im Prinzip durchaus ähnliche morphologische Veränderungen im Sinne der serösen Entzündung erzeugen wie beim Säugetier. Physiologische Beweise für die Ausbildung von seröser Hepatitis beim Kaltblütler finden sich in den Versuchen von *Kaunitz* und *Schober*, die an

demselben Tier, dem Salamander, gezeigt haben, daß während der Allylformiatvergiftung eine Angleichung der elektrostatischen Potentialdifferenz zwischen Blutgefäßsystem und Leberparenchym eintritt und daß elektropositive Farbstoffe auf der Höhe der Vergiftung leichter ins Gewebe übertreten. *Kaunitz* konnte außerdem zeigen, daß auch damit in Übereinstimmung stehende Veränderungen des Mineralstoffwechsels eintreten.

Wenn auch die Kaltblütlerleber *qualitativ* in ähnlicher Weise mit seröser Entzündung auf das Gift reagiert, so wäre doch der Schluß verfehlt,

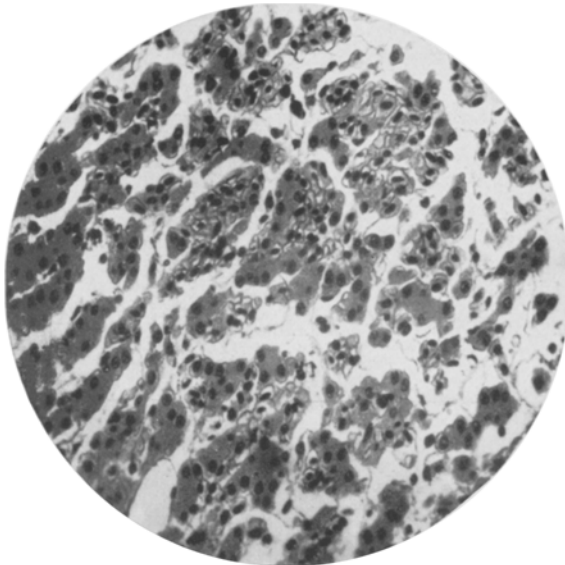


Abb. 6. Salamanderleber. 4. Stadium. Völlige Auflösung der Struktur, „Exsudatsee“-Bildung.

daß alle Tiere in gleicher Weise zur serösen Entzündung neigen. Vergleichende Untersuchungen an Säugetieren mit Allylformiat und auch mit anderen Giften haben uns gezeigt, daß man verhältnismäßig leicht beim Hund eine seröse Hepatitis mit ihrer gesamten Trias erzeugen kann, weniger einfach gelingt dies bei der Ratte, während man beim Meeresschweinchen, und noch mehr gilt dies vom Kaninchen, nur selten und anscheinend nur nach sehr schweren Vergiftungen eine Abhebung der Capillarmembran von den Leberzellbalken beobachten kann, so daß man hier viel seltener, oft nicht einmal nach verhältnismäßig starken Giftwirkungen *Dissese* Räume sieht, obwohl die Anfälligkeit selbst gegen das Gift nicht verschieden ist. *Diese Neigung zur serösen Entzündung dürfte in der Textur des Zwischengewebes begründet sein.*

In diesem Zwischengewebe läßt sich nun morphologisch das *Gitterfasernetz* oder *-membranwerk* nachweisen, das am besten mit den Versilberungs-

methoden nach *Maresch-Bielschowsky* oder *Pap* darzustellen ist. In der ersten Arbeit von *Maresch* aus dem Jahre 1905, die sich mit der Darstellung dieser Gitterfasern beschäftigt, findet man schon die Angabe, daß dieses durch Versilberung darstellbare Gitterfasernetz die Stelle der pericapillären Lymphbahnen oder, wie man heute sagen würde, der Saftspalten markiert. *Maresch* hat bereits damals auf Arbeiten *Eppingers* hingewiesen, nach denen man dieses Verhalten der Gitterfasern besonders klar an Fällen mit Leberödem nachweisen kann und man so in diesen Fällen die Existenz von perivaskulären Saftspalten die außerhalb des Gitterfasernetzes liegen, zur Anschauung bringen kann. Das Ödem lagert sich also zwischen Leberzellbalken und Gitterfasernetzwerk ab, findet sich somit in der von *Maresch* sogenannten Adventitia capillaris.

Untersucht man nun das versilberte Gitterfasernetz bei den einzelnen Tieren, so finden sich verschiedene Bilder. Schon *Kupffer* hat bekanntlich in seiner ersten Darstellung der Gitterfasern, ebenso wie später *Oppel*, radiäre, längsverlaufende und umspinnende Fasern unterschieden. Beide haben qualitative Unterschiede in der Anordnung bei verschiedenen Tierarten beschrieben, an dieser Stelle scheinen nun quantitative in der Ausbildung von größerer Bedeutung. Die Adventitia capillaris ist beim Hund von den erwähnten Tieren am dichtesten entwickelt und läßt verhältnismäßig reichlich umspinnende Fasern erkennen. Weniger dicht ist bei Anwendung der gleichen Darstellungsmethode das Fasernetz bei der Ratte, noch geringer beim Meerschweinchen. Beim Kaninchen jedoch stellen die Capillarwände auch bei der Versilberung ähnlich wie beim Salamander fast nur eine einfache Membran dar.

Es ist nun naheliegend, die lockere, breite durch reichlich umspinnende Fasern ausgezeichnete Adventitia capillaris des Hundes, die ja, wie eben besprochen, den *Dissches* Raum markiert, dafür verantwortlich zu machen, daß bei diesem Tier bei entsprechenden Ursachen leichter eine Füllung der Räume mit Exsudat, also eine seröse Entzündung, entsteht, als bei der dichteren Verbindung zwischen Leberzelle und Capillarwand beim Kaninchen. Dem zu vergleichen ist die leichtere Entwicklung eines Ödemes in der lockeren Subcutis der Augenlider als an anderen Hautstellen. Vermutlich wird sich die seröse Entzündung auch beim Kaninchen, wo sie ja den viel schwereren Prozeß darstellt, weniger leicht rückbilden können als beim Hund, da zu ihrer Entwicklung die Lösung eines festen Zusammenhanges erforderlich war.

Ähnliche Verhältnisse scheinen auch bei Herz und Nieren vorzuliegen. Bei einzelnen Tieren ist auch in diesen Organen das Interstitium, im Herzen Perimysium internum genannt, breit und locker. Bei anderen wieder ist es ganz straff. *Es ist naheliegend, daß das lockere Zwischengewebe eher Möglichkeiten zur Exsudation, zur serösen Entzündung, bietet und daher solche Tiere eher zum Plasmaaustritt neigen als andere.* Die Ausbildung einer serösen Entzündung wird demnach nicht nur von der Wand der in

Frage stehenden Capillaren, sondern auch von der Textur des umgebenden Zwischengewebes abhängen.

Es ist nun von besonderem Interesse, daß *beim Menschen in den drei erwähnten Organen (Leber, Herz und Niere) die Adventitia capillaris besonders breit ist*, wie übrigens schon aus den Präparaten von *Oppel* und *Maresch* zu ersehen ist. Dies ist uns nun ein Hinweis dafür, daß der Mensch ganz besonders zum Plasmaaustritt neigt und steht mit unserer Erfahrung in Übereinstimmung, daß man beim Menschen so häufig, anscheinend allein durch den Todeskampf bedingt, eine seröse Entzündung beobachten kann.

Doch nicht nur bei verschiedenen Tieren, sondern auch mit *verschiedenen Giften* lassen sich im Tierversuch die gewohnten Bilder der serösen Entzündung auslösen. So fanden wir bei der Jodvergiftung derartige Veränderungen, weiter nahezu bei allen akuten Schwermetallsalzvergiftungen und ebenso kann man, wie schon erwähnt, auch bei den Schlafmittelvergiftungen das Bild der serösen Entzündung beobachten. Man sieht dies besonders bei den gerade zur serösen Entzündung neigenden Hunden regelmäßig schon nach der Narkose. Schließlich sei auch erwähnt, daß selbst bei der Phosphorvergiftung, bei der die regressiven Parenchymzellveränderungen mit der Verfettung im Vordergrund stehen, Zeichen von seröser Entzündung zu beobachten sind.

Eine Vergiftung sei jedoch näher beschrieben, da sie in mehrfacher Hinsicht unser Interesse erheischt. Mit *Pyrrrol*, einem aromatischen Fünfering mit vier Kohlenstoff- und einem Stickstoffatom gelingt es, sehr eindrucksvolle Bilder zu erzeugen, wobei wir in ziemlich ähnlicher Weise eine sehr hohe Anfälligkeit bei Hunden, Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen beobachten können.

Aus dem Schrifttum möchten wir nur auf den Befund von *Ginzberg* und *Jaffé* verweisen, die bei Kaninchen nach Dosen von 0,4—0,5 ccm Pyrrrol subcutan eine Hämoglobinurie und mitunter sogar Ikterus gesehen haben, während sie bei kleinen Dosen von einer Albuminurie mit Übergang von Gallenfarbstoff in den Harn sprechen. Nach unseren Erfahrungen schwankt die tödliche Dosis bei den einzelnen Tieren beträchtlich um ungefähr 0,1 ccm pro kg Körpergewicht. Auch wechselt die Dauer der Vergiftung bei einmaliger Gabe zwischen 1 und 5 Tagen. In etlichen Fällen wurde die mehrfache Gabe kleinerer Mengen versucht, im wesentlichen aber keine anderen Bilder beobachtet. Die Injektion erfolgte subcutan oder intraperitoneal. Bei intravenöser Gabe auch kleiner Dosen tritt unter raschem Blutdruckfall innerhalb einiger Minuten der Tod ein.

Nach etwa 1—3 Stunden findet sich nach entsprechender Dosierung eine stark vergrößerte tiefrote Leber, bei der man histologisch bereits die Blutfülle und besonders bei Hunden und Ratten die stark erweiterten *Dissessen*schen Räume sieht. Bei etwas länger dauernder Vergiftung erscheint die Leber schlaff, gelblich und sinkt in sich zusammen, so daß man an eine akute gelbe Leberatrophie erinnert wird. Dehnt sich die Vergiftung auf einige Tage aus, so tritt bei Hunden öfters eine allgemeine Gelbsucht auf und die Leber erscheint dann in der charakteristischen grüngelben Farbe,

für die Steatosis und Ikterus gemeinsam verantwortlich sind. Soweit noch während des Lebens an den Tieren Befunde erhoben wurden, sprachen sie für eine schwere Parenchymschädigung der Leber.

So fand sich neben positivem Ausfall von Leberfunktionsprüfungen direktes Bilirubin nach *Heymans van der Bergh* im Blute, mit Werten bis 4 mg-%, was beim Hund schon ziemlich beträchtlich ist. Dementsprechend fand sich auch meist reichlich Gallenfarbstoff im Harn der Tiere. Einmal haben wir sogar eine Reststickstoffsteigerung auf 91 mg-% beobachtet, die wohl ebenfalls auf eine Lebergewebsschädigung zu beziehen ist.

Wir haben so im Pyrrol schon nach dem makroskopischen Bild ein Mittel vor uns, das im Experiment eine schwere Parenchymschädigung bis zur akuten gelben Leberatrophie erzeugt. Jedoch kommt ihm sicherlich daneben, wie schon aus der zitierten Literaturangabe hervorgeht, eine hämolytische Wirkung zu, was sich auch nach eigenen Blutuntersuchungen an den Tieren bestätigen ließ. Es besteht so eine gewisse Ähnlichkeit mit dem so vielfach zu Tierversuchen herangezogenen Toluylendiamin (*Eppinger, Aschoff* bzw. seine Schüler), jedoch mit *geringerer Betonung der hämolytischen und stärkerer der hepatotoxischen Komponente*.

Aber auch mit einem anderen Gift, mit Allylformiat, finden wir eine Ähnlichkeit. Mit beiden Giften kann durch entsprechende Applikation das Bild der akuten gelben Leberatrophie ausgelöst werden. Bei beiden besteht, wie das anscheinend für Lebergifte gesetzmäßig zu sein scheint, eine erhöhte Anfälligkeit bei Zufuhr des Giftes in die Bauchhöhle oder mit der Nahrung gegenüber der subcutanen Verabfolgung. Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt, scheint es bei Lebergiften von Bedeutung zu sein, ob das zugeführte Gift auf dem Wege des großen Kreislaufes oder unmittelbar über die Vena portae zur Leber gelangt. So ruft Allylformiat bei portaler Zufuhr das Bild einer akuten Leberatrophie hervor, während bei subcutaner Verabfolgung eine akute seröse Entzündung bzw. im chronischen Versuch cirrhoseähnliche Bilder entstehen. Auch der so viel verwendete Tetrachlorkohlenstoff ist nach *Bollmann* und *Mann* in dieser Versuchsanordnung weitaus wirksamer. Wir haben bei unseren Hunderversuchen ebenfalls den Eindruck gehabt, daß die perorale Zufuhr die Anfälligkeit steigert, auch bei Ratten konnten wir einen früheren Tod nach intraperitonealer als nach subcutaner Gabe feststellen. Seinerzeit wurde bereits in dieser erhöhten Anfälligkeit bei portaler Zufuhr eine Analogie zu der ebenfalls oft mit Leberveränderungen, mit Icterus catarrhalis, einhergehenden alimentären Intoxikation des Menschen gesehen.

Histologisch bietet aber die Pyrrolvergiftung ein gänzlich anderes Bild als die intraperitoneale Allylformiatvergiftung, weswegen es von Bedeutung ist beide Vergiftungsbilder nebeneinander zu stellen. Bei der intraperitonealen Allylformiatvergiftung (nochmals möchten wir auf diese Applikationsart hinweisen, da nur bei portaler Zufuhr eine Leberatrophie zu erwarten ist) sieht man nach vorausgehender seröser

Entzündung mit erweiterten *Disschen* Räumen eine Dissoziation der Leberzellbalken, die besonders deutlich an der Läppchenperipherie auftritt. Daran schließt sich völliger Zellschwund an dieser Stelle und man erkennt ausgedehnte Nekrosen an der Läppchenperipherie und in der intermediären Zone bei Erhaltensein der Struktur des Läppchenzentrums. Nach einiger Zeit treten an der Peripherie reichliche Gallengangswucherungen auf und ebenso eine Bindegewebsvermehrung, wie wir es auch bei der Atrophie des Menschen zu sehen gewohnt sind. Bei noch längerer Dauer der Vergiftung etwa nach 14 Tagen, können Ausheilungsformen mit fibröser

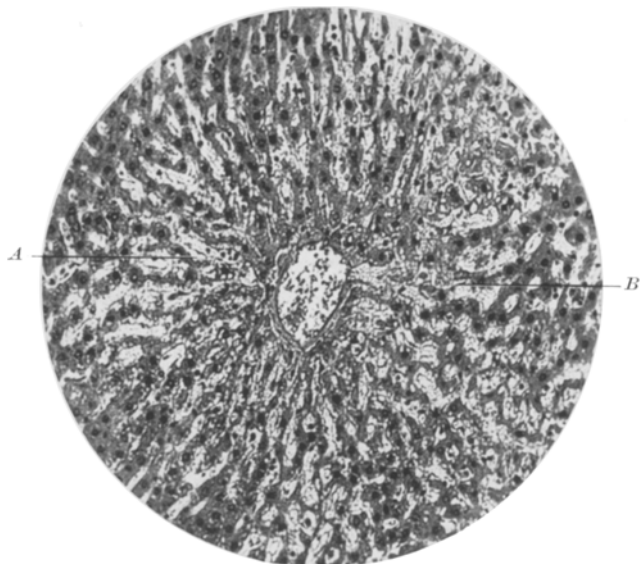


Abb. 7. Pyrrolvergiftung des Hundes. Seröse Entzündung im Läppchenzentrum mit reichlich Erythrocyten in den *Disschen* Räumen (A). B Abgehobene Capillarmembranen.

Narbenbildung nach Art einer Cirrhose auftreten. Gitterfaserfärbungen zeigen in den akuten Stadien einen Einriß der Fasern, besonders im Bereiche der Läppchenperipherie, wobei die Fasern an den Einrißstellen aufgequollen erscheinen. Im chronischen Stadium findet sich eine Faser vermehrung, die zum Teil durch einen Kollaps der Fasern nach Ausfall der Zellen zu erklären, zum Teil wohl auf eine tatsächliche Wucherung zurückzuführen ist, deren Ursache im Einriß sowohl als im Faserkollaps selbst zu suchen ist, wobei eine Ähnlichkeit mit den Bildern der menschlichen Lebercirrhose besteht. *Zusammenfassend findet sich ein mit seröser Entzündung beginnender, an der Läppchenperipherie lokalisierter, mit Entepithelisierung und schließlich Fasergerüstzerstörung einhergehender Prozeß, der mit cirrhoseähnlichen Bildern ausheilt.*

Die histologischen Untersuchungen über das Bild der Pyrrolvergiftung stützen sich zunächst auf 7 Hunde, bei denen entsprechend der

wechselnden Dosierung und Applikation verschiedene Bilder beobachtet wurden. Ein wesentlicher Unterschied in der Qualität zwischen portaler und subcutaner Zufuhr fehlt im Gegensatz zum Allylformiat. Die Vergiftungsdauer schwankte zwischen einigen Stunden und 16 Tagen, ebenso die Zahl der Injektionen, wobei einmal sogar 6 in kleineren Mengen verabfolgt wurden. Bei dem Versuch, aus den histologischen Präparaten der 7 Hunde den Ablauf zu konstruieren, würde sich folgendes ergeben. Auch hier steht am Beginn eine typische seröse Entzündung, eine Erweiterung der *Dissessen* Räume, jedoch mit vorzugsweiser Beteiligung

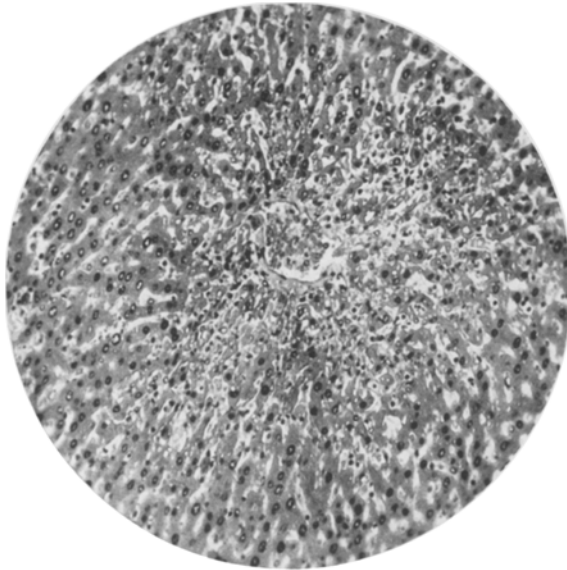


Abb. 8. Pyrrolvergiftung des Hundes. Entepithelisierung im Läppchenzentrum.

des Läppchenzentrums, wobei sich meist auch Erythrocyten in den Spalträumen ansammeln (Abb. 7). Die periportalten Felder sind nur wenig verbreitert, ihre Lymphgefäße nicht wesentlich mehr gefüllt als normal und dementsprechend vermissen wir meist auch das Gallenblasenbettödem das ja nach *Eppinger* und seinen Mitarbeitern eine Folge des erhöhten Lymphdruckes in den periportalten Feldern ist. Während die Erweiterung der *Dissessen* Räume und die *Kupffer*-Zellmobilisierung allmählich bis an die Läppchenperipherie fortschreitet, treten im Zentrum schwere Veränderungen ein. Es kommt zu einer Dissoziation der Balken, einzelne Leberzellen werden abgestoßen und nehmen eine runde Form an, während gleichzeitig Erythrocyten durch die geschädigten Capillarwände in die *Dissessen* Räume übertreten, schließlich kommt es zu einem Schwund der Leberparenchymzellen (vgl. C des Schemas, S. 577) (Abb. 8). In vorgeschrittenen Stadien sieht man bei Hämatoxylin-Eosinfärbung

ausgedehnte Blutungen mit völliger Aufhebung der Struktur im Bereiche der zentralen und schließlich auch der intermediären Anteile des Leberläppchens und in den schwersten Formen erkennt man nur mehr einzelne Lagen von Leberzellen an der Läppchenperipherie in der unmittelbaren Umgebung des periportaln Feldes, während der übrige Teil des Leberläppchens von großen Exsudatseen eingenommen ist, in denen die roten Blutkörperchen vorherrschen und nur vereinzelte Leberzellen schwimmen (Abb. 9), diese liegen teils einzeln und sind dann rund, teils erscheinen sie in kleinen Verbänden; die Färbbarkeit ihrer Kerne ist



Abb. 9. Pyrrolvergifteter Hund. Ausgedehnter Zellausfall in der zentralen und intermediären Zone. *A* Lebervenenast mit Drosselmuskeln. *B* Periportales Feld umgeben von einigen Lagen erhaltener Leberzellen. *C* „Exsudatsee“.

jedoch meist noch erhalten. Die Veränderungen der Lebervenen sind sehr auffallend. Ihre Wände erscheinen reichlich von Blutungen durchsetzt, auch der von *Popper* beschriebene in der Hundeleber sehr stark ausgeprägte Apparat der sägezahnartig vorspringenden Lebervenenendrosselmuskeln ist vielfach durchblutet. Daneben kann man immer wieder, besonders bei längerer Dauer der Vergiftung rundzellige Infiltrate in der Wand der Lebervenen beobachten (Abb. 10), vereinzelt sogar Ansätze zur reaktiven Intimawucherung. Die Verzweigungen der Vena portae dagegen lassen pathologische Veränderungen vermissen. Ebenso fehlen Wucherungen der präcapillaren Gallengänge wie überhaupt Gallengangsveränderungen.

Bei Bindegewebsfärbungen wie etwa nach *Mallory* oder *Pasini* erscheint das Fasergerüst auch in den entepithelisierten Partien intakt, im

Läppchenzentrum erkennt man sogar eine Faservermehrung, wobei eine Bildung von *Gieson*-positiven Fasern nicht festzustellen ist. Klarer erscheinen die Verhältnisse bei Gitterfaserfärbungen nach *Bielschowsky-Maresch* oder *Pap*. Bei diesen erkennt man auch bei den ältesten Bildern dieser Untersuchungsreihe ein vollkommen intaktes Fasernetzwerk, nirgends sind Einrisse zu sehen. Dagegen erscheinen im Läppchenzentrum oft bis in den intermediären Bereich die Fasern weit aus reichlicher und es ist ein bedeutend ausgedehnteres Netz tingiert. Die einzelnen Gitterfaserzüge sind breiter und reicher an einzelnen Fasern. Die Fasern selbst

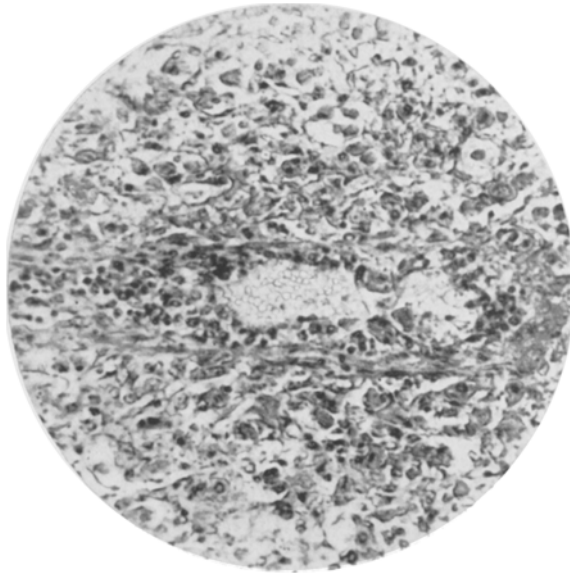


Abb. 10. Pyrrolvergifteter Hund. Zentralvene mit Infiltrat. In der Umgebung Ausfall der Leberzellen.

in den Zügen sind zwar sehr dünn, aber vielfach verzweigt (Abb. 11). Zum geringen Teil dürfte diese Vermehrung in einem Dichterstehen präformierter Fasern begründet sein, die nach dem Zellausfall kollabiert sind. Daneben besteht aber sicherlich ein Neuauftreten von solchen. Nimmt man nicht eine bessere Tinktion von Fasern in dem serös entzündeten Gewebe an, wobei Fasern tingiert werden, die sonst nicht die Silberreaktion geben, in der Art wie *Klinge* und *Schlosnig* die vermehrte Gitterfaserzeichnung in rheumatischen Granulomen durch Quellung kollagener Fasern erklären, so ist eine Neubildung von feinsten Bindegewebsfasern anzunehmen. Vermutlich haben sich diese in den *Disserschen* Räumen auf dem Boden von ausgetretenem Plasma und zwar acellulär entwickelt.

Die Möglichkeit einer acellulären Faserbildung ist ja durch die älteren Untersuchungen von *Ebner* und die neueren Versuche von *Doljanski* und

Roulet an Gewebskulturen bewiesen, *Coronini* hat ebenfalls unter Berücksichtigung der Arbeiten von *Hübschmann* und *Plenk* die Neubildung von Gitterfasern in entzündlichen Granulomen ohne celluläre Beteiligung angenommen. Hervorzuheben ist jedoch, daß sich die Faserneubildung, die eigentlich einer Capillarfibrose entspricht, schon in wenigen Tagen entwickeln kann.

Die Untersuchung der histologischen Präparate von anderen Tierarten ergab im wesentlichen die gleichen Verhältnisse. Auch bei Ratten, Meerschweinchen und

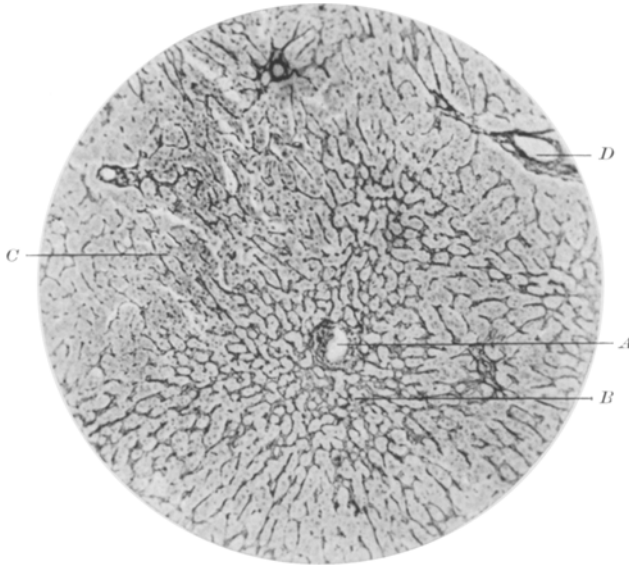


Abb. 11. Pyrrolvergifteter Hund. Gitterfaserfärbung nach Pap. Gitterfaserwucherung in den entepithelisierten Partien im Läppchenzentrum. *A* Zentralvene. *B* Verbreiterung der Gitterfaserzüge mit Faservermehrung. *C* Intaktes Lebergewebe mit normalem Fasergerüst. *D* Periportales Feld.

Kaninchen wurde die Entwicklung der Veränderungen in ungefähr gleichem Ablauf beobachtet. Die seröse Entzündung im akuten Stadium war bei der Ratte etwas deutlicher festzustellen als bei den anderen Tieren, ebenso war die Faservermehrung im Zentrum hier ebenfalls besser ersichtlich als bei Kaninchen und Meerschweinchen, obwohl die Gitterfaserfärbung bei der Ratte fast nur Radiärfasern und kaum umspinnende Fasern darstellt. Bei einzelnen Meerschweinchen waren besonders schwere Veränderungen zu beobachten, indem nach 20stündiger Vergiftung nahezu gar keine Zellen mehr im epithelialen Verband lagen und wiederum große Exsudatseen das Bild beherrschten, an einzelnen Stellen reichte sogar die Destruktion bis an die Grenze der periportalen Felder heran.

Zusammengefaßt ergibt sich aus den histologischen Untersuchungen, daß bei der Pyrrolvergiftung eine zunächst zentral lokalisierte seröse Entzündung sich ausbildet, die rasch zur Entepithelisierung vorzugsweise im Läppchenzentrum führt. Das Fasergerüst bleibt jedoch intakt, wuchert sogar und kann stellenweise zu einer Capillarfibrose führen. Derartige

zentrale Capillarfibrosen kann man auch in der menschlichen Pathologie beobachten. So hat *Coronini* ähnliche Vorgänge bei der Endophlebitis obliterans hepatica beschrieben und es sei in diesem Zusammenhang auf die eigentümlichen Bilder der Lebervenen bei den Pyrrolvergifteten Hunden hingewiesen. Wir haben ähnliche Capillarfibrosen bei Stauungs-cirrrosen gesehen, die ja gleichfalls im Läppchenzentrum beginnen. Endlich wäre von Tierexperimenten auf die Befunde von *Eppinger* und *Leuchtenberger* hinzuweisen, die bei der chronischen Histaminvergiftung ebenfalls nach vorangegangener seröser Entzündung im akuten Stadium eine Bindegewebsvermehrung im Läppchenzentrum beobachten konnten.

Es besteht also ein deutlicher Gegensatz zur Allylformiatvergiftung, obwohl beide mit seröser Entzündung beginnen und zu einem der akuten Leberatrophie ähnlichen Bilde führen. Auch in der menschlichen Pathologie wird zwischen *zentralem und peripherem Beginn der Atrophie* unterschieden. Die meisten Autoren nehmen bei der menschlichen Atrophie einen zentralen Beginn an, wie wir ihn bei der Pyrrolvergiftung sehen, während andere, wie *Marchand* und *Eppinger*, den peripheren Ursprung entsprechend der Allylformiatvergiftung betonen, *Herxheimer* hat schließlich als vermittelnden Standpunkt beide Möglichkeiten gelten lassen, sich jedoch in erster Linie für den centroacinären Beginn der Atrophie ausgesprochen. Unsere Tierexperimente zeigen, daß beide Formen sich an die seröse Entzündung anschließen können.

Einen weiteren Gegensatz zur Allylformiatvergiftung bildet das Verhalten des Fasergerüsts. Nach Pyrrolgaben bleibt es intakt, es treten nur Wucherungsvorgänge im Rahmen der vorhandenen Züge auf, wodurch das Gerüst dichter erscheint. Bei der intraperitonealen Allylformiatvergiftung dagegen weichen die Fasern auseinander und reißen ein. Schließlich kommt es zu ausgedehnter Faseranreicherung, wobei in einzelnen Arealen, in erster Linie in der Umgebung der periportalten Felder, nur mehr, teils infolge Kollaps, teils infolge Wucherung, Fasern vorherrschen. *Maresch* hat bereits in seiner ersten Publikation betont, daß das Gitterfasergerüst auch bei regressiven Metamorphosen der Leberzellen meist unversehrt bleibt und nur selten bei den akuten Atrophien des Menschen einreißt; er hat bereits damals erwähnt, daß, solange das Gerüst intakt bleibt, eine Ausheilung durch Einwucherung von Zellen in die durch die Gitterfasernetze markierten Räume möglich ist. Der vorgebrachte Gegensatz bestätigt nun durchaus die von *Popper* bei der Besprechung der intraperitonealen Allylformiatvergiftung geäußerte Vorstellung, daß in einzelnen Fällen bei der akuten Atrophie nach Einreißen des Fasersystems eine narbige Ausheilung im Sinne der Cirrhose erfolgen kann (Allylformiat), während in anderen Fällen die Atrophie das Fasergerüst intakt läßt und so vollkommen ausheilen kann (Pyrrol). Tatsächlich haben wir bei der Pyrrolvergiftung niemals, auch nicht nach länger dauernder Vergiftung, Ansätze zur Cirrhosebildung beobachtet. Im

wesentlichen entspricht dieser Gegensatz auch den Vorstellungen, die *Eppinger* hinsichtlich der Verhältnisse in der menschlichen Pathologie entwickelt.

Dieser Gegensatz drückt sich aber auch *im Verhalten der periportal*en Felder aus, die bei der Allylformiatvergiftung neben Verbreiterung durch Faservermehrung eine reichliche Gallengangswucherung erkennen lassen, während dies bei der Pyrrolvergiftung vermißt wird. Diese Tatsache stützt ebenfalls die an anderer Stelle vorgebrachte Anschauung *Eppingers*, daß die beim Leberumbau so charakteristische Wucherung der präcapillaren Gallengänge in der großen Mehrzahl der Fälle nach einem Einriß der Verbindung zwischen Gallengang und Gallencapillare auftritt und daß sich diese Gallengangswucherung somit ähnlich den Wucherungen eines Amputationsneuriums nach Nervendurchtrennung als Reaktion auf die Durchtrennung entwickelt. Sicherlich ist die Möglichkeit einer unmittelbaren Umwandlung von Leberzellen zu sog. Gallengangswucherungen nicht vollständig abzulehnen. *Herzheimer* konnte gewichtige Anhaltspunkte durch den positiven Ausfall von Gallencapillarfärbungen an derartigen Bildungen erbringen und auch Versuche von *Doljanski* und *Roulet* sprechen in dieser Richtung. Doch ist die Tatsache von Bedeutung, daß man bei der Allylformiatvergiftung, bei der es durch die Veränderungen an der Läppchenperipherie zu einer Durchtrennung der Gallenwegsverbindungen im Bereiche der wucherungsfähigen Präcapillaren kommt, so reichlich Gallengangswucherungen beobachten kann, während sie bei der Pyrrolvergiftung, die die Leberzellen in ähnlicher Weise verändert und nur gerade die unmittelbaren Lagen um die periportal en Felder, also die erwähnten Verbindungen intakt läßt, vollkommen fehlen. Inwieweit die gleichen Verhältnisse für die menschliche Pathologie gelten, also nur dann Gallengangswucherungen auftreten, wenn die regressiven Veränderungen bei der Leberatrophie die Läppchenperipherie erreichen, sind derzeit Untersuchungen im Gange.

Auch die *Ursache des Ikterus* ist nach den histologischen Befunden bei der Allylformiat- und der Pyrrolvergiftung verschieden. Bei der ersteren haben wir in ähnlicher Weise, wie dies beim parenchymatösen Ikterus des Menschen mit sog. komplettem Gallengangverschluss nachzuweisen ist, auch eine mechanische Komponente annehmen können, da die Gallencapillarfärbung die Charakteristika des mechanischen Verschlusses nach *Eppinger* aufweist. Wir glaubten auch histologisch die Ursache dieser mechanischen Verlegung in Exsudation, Nekrose und Faserbildung an der Grenze zwischen Läppchenperipherie und periportalem Feld im Bereiche des Überganges von Gallencapillare in Gallengang aufzeigen zu können. Bei der Pyrrolvergiftung, wo diese Bilder fehlen, sahen wir dementsprechend verhältnismäßig enge Gallencapillaren, die nur stellenweise durch die Destruktion des Leberzellgefüges mit Trichterbildung eröffnet wurden, also das reine Bild des *Icterus e destructione* nach *Eppinger*.

Ziehen wir für die besprochenen Gegensätze die Namen *Hepatitis* und *Hepatose* im Sinne *Rössles* heran, so wäre zu sagen, daß wir bei beiden Vergiftungsformen eine seröse Hepatitis finden, daß aber beim Typus der Allylformiatvergiftung in der Faserzerstörung ein zur Cirrhose führender schwerer Mesenchymschaden zu erkennen ist, was dem Namen Hepatitis besondere Berechtigung gibt. Bei der Pyrrolvergiftung ist es im Hinblick auf die im Vordergrund stehenden cellulären Veränderungen und die Schonung des Interstitiums, vielleicht eher angezeigt, von einer Hepatose zu sprechen. Hiermit stimmt auch gut überein, daß bei akuter und chronischer Pyrrolvergiftung des Hundes auch bei ganz kurzer Dauer eine Verfettung auftritt, die meist kleintropfig, nur stellenweise großtropfig ist und besonders in den der Nekrose benachbarten Partien, also vorzugsweise im intermediären Läppchenbereich angetroffen wird. Nach unserer Vorstellung hat Verfettung selbst nichts mit seröser Entzündung als solcher zu tun. Es dürfte sich hier, ebenso wie bei der Phosphorvergiftung, um einen rein cellulären Prozeß handeln, der an und für sich ganz unabhängig von der serösen Entzündung, sich mit ihr vergesellschaften kann.

Auch die *Kohlehydrat-* bzw. *Glykogenbestände* der Lebern sind sehr gering, was übrigens schon Ausdruck einer serösen Entzündung sein kann, da, wie bereits gezeigt wurde (*Popper*), seröse Entzündung den Glykogengehalt der Leber vermindert. Bei 5 Hunden, die die verschiedenen Stadien der Pyrrolvergiftung von 1—16 Tagen aufwiesen, wurde das Glykogen nach *Popper* und *Wozasek* bestimmt, daneben aber auch nach *Dische* und *Popper* die Gesamtkohlehydrate, deren Wert in der Leichenleber eher verwertbar ist, da sie durch die diastatischen Vorgänge nicht berührt werden. Die Gesamtkohlehydratwerte schwankten zwischen 0,26 und 0,67 %, waren also ebenso wie die Glykogenwerte außerordentlich nieder. Weiters wurden 6 Ratten durch 4 Tage auf gleichmäßige Kost gesetzt, 3 von ihnen wurde je 0,1 cem Pyrrol intraperitoneal verabfolgt, nach 3 Stunden alle Tiere getötet und die Gesamtkohlehydrate der Leber bestimmt. Bei den Pyrroltieren wurde 0,51, 0,59, 0,48 % (im Mittel 0,53 %) festgestellt, hingegen bei den Kontrolltieren 1,06, 0,75, 1,57 (im Mittel 1,13 %).

Auf die Folgen der Pyrrolvergiftung für andere Organe sei an dieser Stelle nicht näher eingegangen, nur kurz erwähnt, daß auch bei oraler Gabe Magenveränderungen vermißt wurden. Im Pankreas fanden sich mitunter Fettgewebsnekrosen; im Herzmuskel sah man öfters die Zeichen der serösen Myocarditis, in der Niere schwerere toxische Veränderungen, nicht so selten wurden im Gehirn die Zeichen eines schweren Ödems gefunden. Damit stimmt auch überein, daß die Tiere in den letzten Stunden ihres Lebens meistens schwerste Krämpfe zeigten.

Pyrrol erweist sich demnach einerseits als ein geeignetes Mittel, um ein der akuten Leberatrophie entsprechendes Bild im Tierversuch hervorzurufen, wobei der Übergang aus der serösen Entzündung studiert werden kann, andererseits ermöglicht es die Untersuchung der Entwicklung zentraler Fibrosen. Doch dürfte darin seine Bedeutung nicht erschöpft sein. *Pyrrol* ist bekanntlich auch ein wichtiger Bestandteil des *Hämoglobins-Moleküls*, dessen Gerüst 4 Pyrrolringe darstellen. Es ist vermutlich von

Bedeutung, daß sich im Blut in maskierter Form eine so toxische Substanz findet, wobei es durchaus vorstellbar ist, daß sie mitunter, vielleicht durch Fäulnisvorgänge in Freiheit gesetzt, eine der Formen des alimentären Giftes, gerade bei der Fleisch- oder Wurstvergiftung, darstellt. In Verfolgung dieser Überlegungen haben wir mit dem Pyrrol verwandte Substanzen, die durch reduktive Spaltung des Hämins entstehen, auf ihre toxische Eigenschaften geprüft. Von basischen Substanzen dieser Art wurde uns von Prof. *H. Fischer* freundlicherweise *Hämopyrrol*, *Kryptopyrrol* und *Opsopyrrol* zur Verfügung gestellt, die in verschiedener Form methylierte Pyrrolringe darstellen. Tatsächlich erwiesen sich diese Substanzen als *ebenso toxisch wie das Pyrrol* selbst und führten zu annähernd ähnlichen histologischen Veränderungen, Opsopyrrolcarbonsäure, Hämopyrrolcarbonsäure und Methyläthylmaleinsäureimid waren dagegen atoxisch. Über die erst in den Anfängen stehenden Versuche soll späterhin noch ausführlicher berichtet werden.

Die angeführten Versuche sollten beweisen, daß der Weg der serösen Hepatitis von der Natur bei vielen Schädigungen eingeschlagen wird und so möge abschließend eine Beobachtung als Beispiel dafür angeführt werden, daß auch *belebte Gifte, wie Bakterien*, ähnliche Bilder hervorrufen. Bei einer experimentellen Rauschbrandvergiftung am Schaf, für deren Durchführung wir Herrn Hofrat Dr. *F. Gerlach*, Direktor der Tierseuchenbekämpfungsanstalt in Mödling, zu ganz besonderem Dank verpflichtet sind, stieg die Erythrocytenzahl im Blute im Verlaufe eines Tages nach der Impfung an der rechten unteren Extremität von 12,3 auf 15,6 Millionen, wobei die Bluteindickung als klinisches Zeichen der serösen Entzündung zu werten ist. Das Tier starb nach 40 Stunden und in der Leber, fernab von der infizierten Stelle, fanden sich alle Charakteristika der serösen Hepatitis.

Daß man bei der Untersuchung von menschlichen Leichenlebern immer wieder auf das Bild der serösen Entzündung stößt, findet sein Analogon bei den verschiedenen experimentell erzeugten Hepatitiden, wobei den Menschen anscheinend eine besondere Anfälligkeit auszeichnet. Die seröse Entzündung ist, wie schon *Rössle* betont hat, der Ausdruck der organ-spezifischen, in der Struktur begründeten Reaktion der Leber auf eine anfallende Noxe — das meist auftretende Frühstadium für viele folgende Veränderungen — ohne Rücksicht auf die Art der Vergiftung, die sich nur in gewissen Kennzeichen, wie Verfettung oder Lokalisation äußert, wenn wir vom Grade der Veränderungen absehen. *Aus der menschlichen Pathologie und Klinik entspricht dem die Erfahrung, daß die Leber unabhängig von der Art der Noxe (ob alimentär, bakteriell, wie bei Weilscher Spirochäte oder Spirochaeta pallida oder medikamentös wie bei Salvarsan) immer mit dem gleichen Bilde antwortet, dem sog. Icterus catarrhalis.*

Zusammenfassung.

1. Das Bild der serösen Hepatitis wird bei den verschiedensten Tierarten und bei den verschiedensten Vergiftungen angetroffen, ebenso wie es sich außerordentlich häufig in der menschlichen Leichenleber findet; die Unterschiede in der Anfälligkeit sind in der Textur des Zwischengewebes begründet, das beim Menschen besonders locker ist.

2. Es wird die Morphologie der Allylformiatvergiftung beim Salamander beschrieben und die Ähnlichkeit mit der serösen Hepatitis der Säugetiere hervorgehoben.

3. Bei der Pyrrolvergiftung findet sich eine aus der serösen Entzündung hervorgegangene vorzugsweise im Läppchenzentrum lokalisierte schwerste Leberschädigung nach Art einer Atrophie mit zentraler Faserwucherung.

Literatur.

Bollmann u. *Mann*: Ann. internat. Med. **5**, 699 (1932). — *Coronini*: Virchows Arch. **274**, 560 (1930). — *Coronini* u. *Obersohn*: Virchows Arch. im Druck. — *Dische* u. *Popper*: Biochem. Z. **175**, 370 (1926). — *Doljanski* u. *Roulet*: Virchows Arch. **291**, 260 (1933); **292**, 256 (1934). — *Ebner*: Z. Zool. **1869**, 469. — *Eppinger*: Wien. med. Wschr. 1877. — *Eppinger*: Beitr. path. Anat. **31**, 230 (1902). — Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920. — *Eppinger* u. *Leuchtenberger*: Z. exper. Med. **85**, 585 (1932). — *Eppinger*, *Kaunitz* u. *Popper*: Die seröse Entzündung. Wien: Julius Springer 1935. — *Fischer*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1933**, 7. — *Ginzberg* u. *Jaffé*: siehe Hirschs Jb. **25**, 416 (1890). — *Herzheimer*: Klin. Wschr. **1922 II**, 1441. Beitr. path. Anat. **43**, 84 (1908). — *Huebschmann*: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — *Kaunitz*: Z. klin. Med. im Druck. — *Kaunitz* u. *Schober*: Z. klin. Med. im Druck. — *Klinge*: Virchows Arch. **278**, 438 (1930); **279**, 1, 16 (1931). — *Krause*: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere, Bd. 3, Amphibien. Berlin: de Gruyter & Co. 1923. — *Marchand*: Beitr. path. Anat. **17**, 206. — *Maresch*: Zbl. Path. **16**. — *Oppel*: Lehrbuch der vergleichenden Anatomie, der Wirbeltiere, Bd. 3. Jena: Gustav Fischer 1903. — *Pap*: Zbl. Path. **30**. — *Plenk*: Erg. Anat. **27** (1927). — *Popper*: Klin. Wschr. **1931**, 2129. — Wien. klin. Wschr. **1936**, Nr 7. — Z. klin. Med. im Druck. — *Popper* u. *Wozasek*: Z. exper. Med. **77**, 414 (1931). — *Rössle*: Handbuch der Pathologischen Anatomie, Bd. 5/1. Berlin: Julius Springer 1930. — Virchows Arch. **291**, 1 (1934). — *Schmidt*: Z. Anat. **96**, 68 (1931). — *Schosnig*: Virchows Arch. **285**, 286 (1932).