IV. Die Genese der chronischen interstitiellen Phosphor-Hepatitis.¹⁾

Von Dr. G. Krönig,

früherem Assistenten an der Frerichs'schen Klinik.

Während durch die Arbeiten von Frerichs und Wöhler, Virchow, Mannkopff, Leyden und Munk, Schultzen und Riess, in neuerer Zeit besonders durch die Arbeiten von Fränkel, Ehrlich, Leo die Vorgänge bei der acuten Phosphor-Vergiftung unserem Verständniss erheblich näher gerückt worden sind, ist die Zahl derer, welche das Wesen der chronischen Vergiftung zum Gegenstand ihres Studiums erwählt haben, leider auffallend gering geblieben. Einer der Wenigen, der durch seine fundamentalen Untersuchungen auch dieses bis dahin unbekannt gebliebene Feld fruchtbar gemacht hat, ist vor Allem Georg Wegner.²⁾ Wegner hat an Hunden, Kaninchen und Hühnern Versuche über die Einwirkung lange Zeit hindurch gereichter, minimaler, aber allmählich gesteigerter Phosphorgaben angestellt und als das wesentliche Resultat derselben pathologische Veränderungen im Verdauungs- und im Knochen-System gefunden.

¹⁾ Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin.

²⁾ Georg Wegner. Virchow's Archiv, Bd. 55 p. 11.

Die Veränderungen des Knochen-Systems hat dieser Autor mit einer Ausführlichkeit und Genauigkeit geschildert, welche jeden Zweifel an der Richtigkeit seiner Beobachtungen ausschliessen dürfte; weniger genau dagegen hat er das Verhalten des Verdauungs-Apparats studirt. Er beschreibt wohl die Endproducte des durch den Phosphor in's Leben gerufenen anatomischen Processes, den Process selbst aber, beziehungsweise die Genese desselben schildert er nicht.

Was speciell das Verhalten der Leber anlangt, so bezeichnet er bekanntlich als das Angriffs-Object der acuten Intoxication die Leberzelle, als das der chronischen das interstitielle Gewebe. Der Angriff auf die Leberzelle endet nach ihm mit Vernichtung und Auflösung derselben, der Angriff auf das Interstitial-Gewebe hingegen mit Proliferation und Narbenbildung.

Dieser a priori schon wenig einleuchtende Dualismus in der Art der Einwirkung wurde zunächst von Aufrecht¹⁾ in seiner Arbeit „über die diffuse Leberentzündung nach Phosphor“ bekämpft und ist dann später auf der Naturforscher-Versammlung in Magdeburg von Ackermann²⁾ zum Gegenstand der Discussion gemacht worden, wobei letzterer bekanntlich nicht allein für die Phosphor-, sondern in gleicher Weise auch für die Alkohol-Hepatitis u. s. w. einen Entstehungsmodus proclamirt hat analog demjenigen bei der acuten Intoxication, d. h. er lässt auch bei der chronischen Vergiftung den Angriff des Giftes zunächst auf die Parenchym-Zelle erfolgen, dieselbe untergehen, und erst secundär im interacinösen Gewebe eine Bindegewebs-Neubildung entstehen, die er nicht mehr als die Folge der Einwirkung des Giftes selbst auffasst, sondern vielmehr als einen Vorgang, der dazu diene, das Erkrankte vom Gesunden zu trennen und insofern als ein „salutärer“ von ihm bezeichnet wird.

So ansprechend diese Auffassung Ackermann's auch ist, so fehlen ihr bis dahin leider die nöthigen Belege, und ohne die letzteren können wir ihr nur den Werth einer Hypothese zuerkennen.

Zur Ausfüllung dieser Lücke habe ich im Laboratorium des Herrn Geheimrath Waldeyer die Versuche von Wegner wiederholt, nicht aber die fertigen Producte der chronischen Intoxication untersucht, sondern —, worauf es ja für die Beurtheilung der Vorgänge einzig und allein ankam, den Anfangsstadien meine Aufmerksamkeit zugewendet.

Für die Einverleibung des Phosphors wählte ich — da die Dosirung hierbei zweifellos genauer als bei der von Wegner gewählten Pillenform ist — die flüssige Form und zwar in der Zusammensetzung:

Phosphor	0,03
Alkohol	20,0
Glycerin	40,0

Von dieser Lösung wurden anfänglich 2ccm — entsprechend 1 mg Phosphor — in 100 ccm Milch den Thieren — drei — 4½ Monat alten gesunden Hunden von einem Wurf — per Schlundsonde eingeführt.

Der Ernährung wurde dabei die denkbar grösste Sorgfalt gewidmet, die Phosphordosis selbst (siehe hierüber die ausführliche, demnächst in Virchow's Archiv erscheinende Arbeit) in vorsichtigster Weise gesteigert. Gleichwohl hatte ich das Unglück, zwei der Hunde an acuter, beziehungsweise subacuter Intoxication zu verlieren.

Die Resultate der Untersuchung, soweit sie die Leber dieser Thiere betreffen, will ich, da es sich bei ihnen ja nicht um reine Fälle chronischer Intoxication handelt, nur ganz kurz berühren: Necrobiotische Processe wechselten mit entzündlichen in ziemlich gleicher Weise ab; die Leberzellen waren theils verfettet, theils hell und durchsichtig ohne eine Spur von Granulirung, die Gefässe meist dilatirt, ihre Wandungen partiell necrotisirt und von einem Haufen zerfallener Zellen und Kerne verschiedenster Provenienz durchsetzt. Dabei waren in der Leber eines dieser beiden Hunde, welchem im Ganzen 11 ctgr Phosphor gereicht worden war, die ersten Anfänge einer interlobulären Bindegewebswucherung bereits mit Deutlichkeit zu erkennen.

Für diese leider so wenig befriedigenden Resultate entschädigte reichlich der dritte überlebende Hund, welcher nach weiterer Verfütterung von 3 ctgr Phosphor mittelst Durchschneidung der Halsgefässe getödtet wurde.

Seine Leber, an deren Oberfläche man schon mit blossen Auge Züge von weisslich- bis röthlich-grauer Farbe bemerkte, war von normaler Grösse und etwas vermehrter Consistenz. Nachdem behufs mikroskopischer Untersuchung eine Partie derselben abgebunden, einzelne Theilstücke zur Härtung in verschiedene Fixirflüssigkeiten (Flemming'sche, Fol'sche Lösung, concentrirte wässrige Subli-

matlösung, absol. Alkohol und Müller'sche Lösung) gelegt worden waren, wurde von der Pfortader aus unter möglichst niedrigem Druck eine Injection mit Thiersch'scher gelber Leimmasse vorgenommen.

Die Injection ging mit Leichtigkeit von Statten und erzeugte schon makroskopisch den Eindruck vollkommensten Eindringens der Injectionsmasse in die Gefässbahn.

Zur Demonstration des an frischen wie an gehärteten Präparaten gewonnenen Befundes erlaube ich mir nun, eine Serie von Zeichnungen heranzugeben, welche Ihnen die anatomischen Vorgänge demonstrieren sollen.

Das erste Bild, m. H., (Hartnack Objectiv 2, Ocular 3) gewährt Ihnen eine Uebersicht über die Verbreitungsweise der neugebildeten Bindegewebsmassen. Meist an den Verlauf der Portalgefässe sich haltend, durchziehen das Präparat mehr oder weniger breite streifige Züge, welche an einzelnen Punkten — gewöhnlich da, wo grössere Pfortadergefässe verlaufen, — knotenförmig anschwellen und nach verschiedenen Richtungen hin Zweige aussenden, die mitunter wohl auch in das Parenchym selbst eindringen und direkt auf eine Centralvene lossteuern.

Am Parenchym ist, abgesehen von unregelmässig zerstreuten, bräunlich gefärbten kleinen Herdchen, etwas Genaueres nicht zu erkennen. Diese Herdchen indessen, auf welche ich schon jetzt Ihre Aufmerksamkeit lenken möchte, sind meistens, wenn sie zu einer gewissen Grösse angewachsen sind, von einem feinkörnigen Material umgeben, welches sich mit Kernfarbstoffen ziemlich intensiv imbibirt.

Zwei dieser in Gestalt und Färbung von den übrigen etwas abweichende Herde entsprechen quer durchschnittenen Central-Venen, worüber später.

Das folgende Präparat (Hartnack, Objectiv 4, Ocular 3) lässt Sie vor Allem einen Einblick thun in den Charakter jener streifigen Züge. Dieselben lösen sich, wie Sie bemerken, als Züge länglich-ovaler, theils spindel-, theils stäbchenförmiger Kerne und Zellen auf, denen nur hie und da runde, schwächer gefärbte Elemente beige-mischt sind. Diese Zellen und Kerne sind meist in Reihen geordnet und verrathen sich bei näherem Zusehen sofort als die jungen Anlagen von Blutgefässen und Gallengängen. Die mehr rundlichen Elemente sind meist in Verkümmern begriffene abgeschnürte Leberzellen und nur zum geringsten Theile farblose Blutkörperchen. Das Verhalten der Leberzellen können Sie an dem vorliegenden Präparate nicht gut ermitteln, da es sich um ein Auspinselungs-Präparat handelt, in welchem die pathologisch veränderten Partien ausgefallen sind. Die zum Theil freigelegten Capillaren lassen, abgesehen von einer mässigen Erweiterung ihres Lumens, Abweichungen von der Norm nicht erkennen.

Erst das folgende Bild zeigt Ihnen diejenigen Veränderungen, welche als der Typus der durch den Phosphor in's Leben gerufenen Vorgänge an den Leberzellen angesehen werden können.

Diese Veränderungen betreffen sowohl die einzelnen Bestandtheile der Zelle, den Protoplasma-Leib wie den Kern allein, sodann aber auch die Zelle in toto.

Das Protoplasma hat seine normale Granulirung mehr oder weniger eingebüsst und erscheint daher meist heller und durchsichtiger wie in der Norm. An einzelnen Stellen überwiegen die helleren Partien derart, dass man nur noch ganz vereinzelt Granulationen antrifft, und von der ganzen Zelle Nichts mehr übrig geblieben ist, als ein zartes Netzwerk, welches den Körper derselben durchzieht und in seinem Centrum oder auch mehr excentrisch einen noch normalen oder gleichfalls in Degeneration begriffenen Kern einschliesst. Das Verhalten der Kerne lässt auffallende Verschiedenheiten erkennen: Neben ganz normalen sieht man solche, welche nach zwei Richtungen hin degenerative Veränderungen darbieten. Sie beobachten nämlich einmal Kerne, welche bei normaler Grösse und Form sich entweder nur schwach oder garnicht mehr färben; dann wiederum solche, deren Tinction sogar besonders intensiv ausgefallen, deren Form und Grösse indess hinter der Norm erheblich zurückgeblieben ist. Beides sind degenerirte Kerne, die hellen wie die abnorm dunkelgefärbten, eine scheinbare Differenz, die sich indess durch folgende Erwägungen genügend erklärt:

Sie wissen, meine Herren, dass der Kern aus Gerüst und Saft besteht; das Gerüst ist der Träger des Chromatins, d. h. derjenige Theil des Kerns, welcher sich mit Kernfarbstoffen verbindet, während der Kernsaft ungefärbt bleibt. Degenerirt nun das Kerngerüst, so kann Grösse und Form des Kerns erhalten bleiben, unter Umständen sogar durch die damit verbundene Aufquellung eine Umfangs-Zunahme erfolgen, die Färbbarkeit aber geht proportional der Intensität des Gerüst-Schwunds verloren. Degenerirt hingegen der Kernsaft, so bleibt die Färbbarkeit des Kerns nicht nur erhalten, es wird vielmehr, da das Gerüst sich auf einen engeren Raum zusammenzuziehen vermag, eine intensivere Tinction zu Stande kommen, während gleichzeitig durch Resorption des ver-

¹⁾ Aufrecht. Deutsches Archiv für klinische Medicin, Bd. 23 p. 331.

²⁾ Ackermann. Tageblatt der 57. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, p. 98 u. 99.

flüssigten Kernsaftes die Membran des Kerns in Falten gelegt wird, und somit die ganze Oberfläche wie gerunzelt erscheint. Selbstredend sind ja auch beide Möglichkeiten denkbar, d. h. der Kern degenerirt in toto; es wird dann nicht bloss die Färbbarkeit verloren gehen, sondern unter Umständen eine Auftreibung der ganzen Kernmasse nach Art einer hydropischen Schwellung derselben beobachtet werden, wie auf der vorliegenden Figur etwas unterhalb der Mitte derselben mit Deutlichkeit zu sehen ist.

Die Capillaren sind durchgehends weiter als normal und theilweise mit einem Material gefüllt, welches, wie wir später sehen werden, sich als echtes Hyalin erweist. Im Uebrigen fällt entschieden eine Verminderung der Sternzellen auf, und es hat ganz den Anschein, als ob in analoger Weise wie an den Parenchym-Zellen so auch in den Sternzellen die oben geschilderten necrobiotischen Vorgänge Platz gegriffen hätten.

Tafel V zeigt Ihnen bei starker Vergrößerung einen schon Eingangs erwähnten bräunlichen Herd. Man sieht hier, umgeben von mehr weniger normalem Lebergewebe ein Conglomerat einzelner braun gefärbter, unregelmässig contourirter Gebilde, welche man unschwer als necrotisch gewordene und zusammengesinterte Leberzellen wiedererkennt. Die Zellleiber sind total necrosirt, ihre Kerne fast sämtlich verkümmert, einzelne derselben hydropisch verändert. Ihre Färbung ist bräunlich und rührt grösstentheils offenbar von Gallenfarbstoff her, welcher theils in gelöster Form den todten Zellkörper durchdrungen, theils sich in Form von Körnchen und Kügelchen in demselben niedergeschlagen hat. Eigentliche Krystallbildungen lassen sich nicht erkennen, ebensowenig blutkörperchenhaltige Zellen, sodass man mit einiger Sicherheit das fragliche Pigment nicht als Blut-, sondern vielmehr als Gallen-Pigment ansehen kann. An einigen Stellen indess, besonders in den adventitiellen Scheiden der grösseren Portalgefässe, sowie vereinzelt unter der Kapsel beobachtet man ähnliche Herde, welche gemäss ihrer Reaction auf Schwefel-Ammonium als Blutherde bezeichnet werden müssen. Innerhalb dieser Blut- und Necrose-Herde nun, sowie in unmittelbarer Umgebung derselben, erkennt man dunkelgefärbte Kerne und Kernfragmente, deren Abstammung aus Wanderzellen meist unzweifelhaft erscheint.

Die Gefässe, die grösseren wie die kleineren, bieten in ihrem Verhalten gleichfalls Veränderungen dar. Die Wandungen derselben sind in der Mehrzahl stark aufgelockert, hellglänzend und lassen bei Mitbetheiligung der Intima sehr interessante Abweichungen an den Endothelien wahrnehmen. Letztere quellen auf, treiben knospenartige Vorsprünge, welche, bis zu einer gewissen Grösse herangewachsen, sich ablösen und dem Gefäss-Inhalt sich beimischen; die Kerne derselben verlieren ihre Tinctionsfähigkeit.

Derartige Gebilde, wie man sie auf vorliegender Figur im Lumen einer grösseren Portalvene angehäuft findet, sind mehr oder weniger kugelförmige Körper, welche bei Eosin-Färbung zwei deutliche Zonen unterscheiden lassen, eine hellrosa gefärbte centrale und eine mehr zinnoberrothe Aussenzone. Die Entstehung dieser Kugeln — worüber ich mich in diesem kurzen Vortrage nicht weiter auslassen kann — erfolgt in erster Linie sicherlich auf Kosten der Endothelien; einen gewissen Antheil daran haben indess, wenn ich meine Präparate richtig verstehe, auch die rothen Blutkörperchen, eine Angabe übrigens, welche seiner Zeit bereits von Langhans¹⁾ gemacht worden ist und die ich hiermit durchaus bestätigen möchte.²⁾ — Auch in den Spalt-Räumen der bindegewebigen Gefässscheiden finden sich derartige Kugeln, woselbst ihre Ableitung aus den Endothelien derselben keinen Schwierigkeiten begegnet.

Welcher Natur sind diese Gefässalterationen? Wir haben erfahren, dass an den veränderten Gefässen sowohl, wie an den oben beschriebenen kugeligen Gebilden ein auffallender Glanz vorhanden ist, wir haben Kenntniss genommen von der ausserordentlichen Tinctionsfähigkeit dieser Gebilde mit Eosin; fügen wir noch hinzu, dass der Glanz derselben bei Behandlung mit Essigsäure, mit Ammoniak durch Aufquellung der Umgebung an Intensität zunimmt, dass ferner auch das saure Fuchsin diese Kugeln sowohl wie die veränderten Gefässhäute theilweise in besonderem Grade färbt, so stehen wir nicht an, diese Veränderungen der Gefässwände sowohl wie der Endothelien nach v. Recklinghausen³⁾ als hyaline Degeneration zu bezeichnen.

Diese hyaline Degeneration zeigt sich, nun nicht blos an den Portal-Gefässen, sondern auch an den Lebervenen, wie beispielsweise das folgende Bild lehrt. Sie sehen hier die auf dem Uebersichtsbilde vorhandene und bereits erwähnte Vena centralis in

starker Vergrößerung. Die sonst ausserordentlich zarte Gefässhaut ist in ein dickes, starres, von sichelförmigen Spalten durchsetztes Rohr verwandelt, die Gefässscheide in ein breites und plumpes Balkenwerk, welches nach allen Richtungen in seine Umgebung ausstrahlt. Das Lumen ist fast verschwunden, die Gefässhaut selbst mit unförmigen Kern-Rudimenten durchsetzt. In der balkigen Lymphscheide lagern meist ebenfalls necrotisirte Lymphkörperchen, welche als die Leichen dort stationirter wie eingewanderter Lymphocyten aufgefasst werden müssen. Auch das umgebende Lebergewebe nimmt an dem Necrotisierungs-Process lebhaften Antheil.

Das letzte Bild, welches ich Ihnen vorlege, demonstriert Ihnen die Resultate der von der Vena portarum aus vorgenommenen Injection. Sie erkennen, dass die gelbe Injectionsmasse in sämtliche alten und neuen Gefässe eingedrungen ist, dass die Capillaren an allen Stellen bis in die Central-Venen hinein complet gefüllt sind. Hieraus aber folgt die schwerwiegende Thatsache, dass auch intra vitam hier überall Blut circulirt hat, und dass es somit die neugebildeten Bindegewebs-Massen nicht gewesen sind, welche etwa durch Beeinträchtigung der Circulation jene necrotischen Zustände im Parenchym geschaffen haben könnten. Die Entstehungs-Quelle der Necrosen muss also nothwendigerweise eine andere sein: Natürlich nicht die gleiche, welcher die productiven Processe am Bindegewebe ihre Entstehung verdanken; denn ein Gift, welches zu gleicher Zeit Zellen zum Untergang und zur Proliferation anregt, kennen wir nicht, nur das Eine ist Giftwirkung, das Andere die Reaction des Organs auf den durch das Gift inducirten Krankheits-Process. Ein einziger Blick auf die Präparate nun belehrt uns, was wir in unserem Falle als das Primäre anzusehen haben: nicht die Hyperplasie des Bindegewebes, die ja relativ noch geringfügig ist, sondern vielmehr die Necrosen, deren Lu- und Extensität als recht beträchtlich bezeichnet werden muss.

Die Richtigkeit dieses Raisonnements beweist das folgende Präparat. Es entstammt dasselbe einem 4monatlichen Hunde, welcher innerhalb 3½ Woche etwas über 2 Centigramm Phosphor erhalten hatte. In der Leber dieses Hundes sieht man neben den oben ausführlich erörterten Gefäss-Veränderungen bereits die deutlichsten Necrosen der Leber- und wohl auch der Sternzellen, welche letztere übrigens sämtlich verfettet waren; von interstitieller Wucherung dagegen existirt kaum eine Spur.

Das Endergebniss meiner Untersuchungen über den Ablauf der anatomischen Vorgänge bei der chronischen Phosphor-Intoxication ist demnach folgendes:

In erster Linie erkrankt das mit dem Gift in die innigste Berührung kommende Blut; daraus resultirt eine mangelhafte Ernährung der Gefässwände, welche sich in einer mehr oder weniger ausgesprochenen hyalinen Degeneration derselben äussert. Zu gleicher Zeit, oder wohl etwas später, machen sich die Ernährungsstörungen in den Sternzellen und im Parenchym geltend und führen hier jene Zustände von Necrose herbei, die ich ausführlich geschildert habe; zum Schluss endlich tritt eine Reaction von Seiten des Interstitial-Gewebes in Form einer Hyperplasie desselben zu Tage, welche, worin ich Ackermann durchaus beistimme, als nicht entzündlicher Natur, sondern als einfache reactive Hyperplasie aufzufassen ist.

Dass der gleiche Vorgang aber, welcher sich bei der Phosphor-Cirrhose abspielt, auch bei den übrigen Formen der Cirrhose, wie es Ackermann annimmt, Platz greift, scheint mir nicht recht wahrscheinlich; ich glaube vielmehr, dass der Entstehungsmodus, je nach der entzündlichen oder nicht entzündlichen Natur des Processes ein verschiedener ist, und dass vor Allem die gewöhnliche Alcohol-Cirrhose des Menschen primär von dem Interstitial-Gewebe aus auf entzündlicher Basis in's Leben gerufen wird.

¹⁾ Langhans. Archiv für Anatomie u. Physiologie. Jahrgang 1877. p. 188.

²⁾ Auch ganz neuerdings von mir an einer Hundeleber erhobene Befunde haben mich von dem thatsächlichen Vorkommen einer hyalinen Degeneration der rothen Blutkörperchen überzeugt.

³⁾ v. Recklinghausen. Handbuch der allgem. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. p. 404.