

die funktionelle Anpassung der Gefäßwand. Ztbl. f. allg. Path. usw. 1908, Bd. 19, S. 936. — 3. Rössle, Über Hypertrophie und Organkorrelation. Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 8. — 4. Scheel, Gefäßmessungen und Arteriosklerose. Virch. Arch. 1908, Bd. 191, S. 135. — 5. Schiele-Wiegandt, Über Wanddicke und Umfang der Arterien des menschlichen Körpers. Virch. Arch. 1880, Bd. 82, S. 27. — 6. Suter, Über das Verhalten des Aortenumfangs unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Arch. f. exper. Path. u. Ther. 1897, Bd. 39, S. 289. — 7. Thorel, Pathologie der Kreislauftorgane. Lubarsch-Ostertag, Ergeb. d. allg. Path. u. path. Anat. 1903, I, S. 936, 9. Jhrg. — 8. Thorel, Pathologie der Kreislauftorgane. Lubarsch-Ostertag, Ergeb. d. allg. Path. u. path. Anat. 1907, II, S. 458, 11. Jhrg.

V.

Zur Analyse der Entstehungsbedingungen der Thromben und Lebernekrosen nach intravenöser Injektion von Äther.¹⁾

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie der University of Pennsylvania, Philadelphia.)

Von

Leo Loeb und Milton K. Meyers.

Wenn wir im folgenden über Versuche berichten, welche die Analyse der im Gefolge von intravenösen Injektionen von Äther auftretenden Thromben und Lebernekrosen bezeichnen, so soll der Äther als Repräsentant der hämolytisch wirkenden Substanzen dienen. Die hier erhaltenen Befunde mögen vielleicht auch für das Verständnis von unter anderen Umständen gefundenen Thromben und Gewebsnekrosen von einigem Werte sein.

Hierzu kommt aber, daß die in der Literatur vorliegenden Angaben über die Wirkung des Äthers nach intravenöser Injektion, soweit sie sich auf Thrombose und Gewebsnekrose beziehen, widerspruchsvoll sind.

So gibt Naunyn²⁾ an, daß Ätherinjektionen in eine Mesenterialvene intravaskuläre Blutgerinnung zur Folge haben. Hanau³⁾ auf der andern Seite berichtet über die Bildung von weißen Herzthromben nach Injektion von Äther in die Ohrvene des Kaninchens. Aschoff⁴⁾ spricht die Ansicht aus, daß Äther keine echte Gerinnung bewirkt, sondern nur das Bluteiweiß präzipitiert. Auch Flexner⁵⁾ glaubt nicht, daß intravenöse Injektion von Äther zur Fibrinbildung führt, wohl aber die Agglutination der Erythrozyten, und daher die Bildung echter Agglutinationsthromben zur Folge hat. Wir sehen also, daß die Mehrzahl der Autoren annimmt,

- ¹⁾ Schon früher berichtete der eine von uns über einen Teil dieser Versuche (University of Pennsylvania Medical Bulletin 1906). Seitdem wurden die Untersuchungen fortgesetzt, und hier soll ein zusammenfassender Bericht über die Ergebnisse erstattet werden.
- ²⁾ Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Tiere und ihre Folgen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873 Bd. 1.
- ³⁾ Die Entstehung und Zusammensetzung der Thromben. Vorl. Mitteilung, Fortschr. d. Med. 1886 Bd. 4.
- ⁴⁾ Über den Aufbau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Plättchen in den blutbildenden Organen. Virch. Arch. 1892 Bd. 130.
- ⁵⁾ On Thrombi composed of agglutinated red Bloodcorpuscles. Prelim. commun. Journ. of Med. Research. 1902 vol. 8.

daß die nach intravenöser Injektion von Äther entstehenden Thromben nicht als Fibrinpfröpfe anzusehen sind; im übrigen aber erklären sie diese Gebilde in verschiedener Weise. R i b b e r t¹⁾ gibt sogar an, daß er nach Injektion von Äther in die Mesenterialvene überhaupt keine Thrombenbildung beobachtet habe.

Soweit über den Charakter der Thromben. Über den Charakter der Lebernekrosen nach Injektion von Äther in die Mesenterialvenen von Kaninchen finden wir nur eine Angabe von R i b b e r t¹⁾ und seinem Schüler C a r r a r o²⁾, derzu folge die Lokalisation dieser Nekrosen ganz unregelmäßig sei und sich in allen Teilen des Leberacinus finden könne; ferner daß diese Nekrosen durch die direkte Einwirkung von Äther auf die Leberzellen zustande kommen.

I. Über den Charakter der Thromben nach intravenöser Injektion von Äther.

1. Injektion von Äther in die Ohrvene oder in die Vena jugularis von Kaninchen.

In 17 Kaninchen wurden in die Ohr- oder Jugularvene verschiedene Mengen Äther, die zwischen 0,75 und 10 ccm in den einzelnen Versuchen variierten, injiziert. In einigen Fällen, in denen geringere Quantitäten injiziert wurden, blieben die Tiere längere oder kürzere Zeit am Leben; in den andern Versuchen starben die Tiere bald nach der Einspritzung und das Herz und die größeren Gefäße wurden innerhalb weniger Minuten nach eingetretenem Tode untersucht.

Falls der Äther langsam injiziert wurde, führten kleinere Mengen (0,75 bis 1,75 ccm) Thrombenbildung in den Gefäßen nicht herbei, wenigstens nicht in den größeren Gefäßen. Bei schneller Injektion konnte jedoch schon 1 ccm Äther genügen, um Gerinnung in der Jugularvene hervorzurufen. Falls 2 ccm oder noch größere Mengen Äther eingespritzt wurden, fanden sich Blutkoagula in dem Herzen und in den größeren Blutgefäßen. Wurden die Gerinnel sofort nach der Herausnahme mikroskopisch untersucht, so ließ sich Fibrin, das rote Blutkörperchen einschloß, deutlich nachweisen. In keinem Falle wurden weiße Thromben in dem Herzen gefunden. In 6 Fällen lebten die Tiere 1 bis 24 Stunden nach der Injektion des Äthers. Nach dem Tode wurden die Leber und andere Organe mikroskopisch untersucht. In keinem Falle fanden sich Thromben in den Lebergefäß. In einem Falle jedoch, in dem die Leber nach Injektion von 8 ccm Äther in die Ohrvene mikroskopisch untersucht wurde — (das Tier war am Ende der Injektion gestorben) —, fanden sich nicht nur Koagula in dem Herzen und in den größeren Gefäßen, sondern auch in einem Teile der Lebervenen bis in die Zentralvenen hinein fanden sich Fibrinpfröpfe, die teilweise retrahiert waren. In keinem Falle fanden sich Nekrosen in der Leber. In Kaninchen, die bald nach dem Tode ohne vorherige Ätherinjektion untersucht wurden, fanden sich mit Ausnahme eines Falles keine Koagula in den Herzen oder in den Gefäßen.

Wir sehen also, daß Injektion einer mäßigen Menge Äthers in die Ohrvenen des Kaninchens keine Blutgerinnung in den Gefäßen der Leber hervorruft, wohl aber kann sich eine solche nach der Injektion größerer Mengen finden.

2. Injektion von Äther in die Ohr- oder Jugularvene eines Kaninchens nach vorhergehender intravenöser Injektion von Hirudin.

Falls intravenöse Injektion von Äther eine echte Fibrinbildung in den Gefäßen herbeiführt, muß eine intravenöse Injektion von Hirudin die Thrombenbildung verzögern oder hemmen. Beruht aber die Thrombenbildung primär auf einer Agglutination der Erythrozyten, die sekundär von einer Ausscheidung von Fibrin

¹⁾ Zur Regeneration der Leber und Niere. Arch. f. Entwicklungsmechanik 1904 Bd. 18.

²⁾ A. Carraro, Über Regeneration in der Leber. Virch. Arch. Bd. 195 S. 462 1909.

gefolgt wird, so sollte Hirudin ohne Einfluß sein, da, wie besondere Versuche bewiesen, Hirudin auf eine typische Agglutination von roten Blutkörperchen, wie die durch Rizin bewirkte, ohne Einfluß ist. Es wurden daher in 7 Kaninchen nach einer vorangehenden Injektion von Hirudin wenige Minuten später in den einzelnen Versuchen 2 bis 10 ccm Äther intravenös injiziert. Das Herz und die größeren Blutgefäße wurden 3 bis 14 Minuten nach Beendigung der Injektion untersucht und das Blut wurde flüssig befunden, Thromben waren nicht vorhanden. Hieraus kann mit Sicherheit der Schluß gezogen werden, daß die Thrombenbildung nach intravenöser Injektion von Äther auf Blutgerinnung beruht, die unter dem Einfluß der in den roten Blutkörperchen vorhandenen gerinnungsbeschleunigenden Substanzen stattfindet. Die Gegenwart dieser Substanzen in dem Blute nach Einspritzung von Äther bewirkt, daß das Hirudinblut schneller gerinnt als Hirudinblut, in dem die Erythrozyten intakt sind.

Tritt Äther in größeren Mengen in die Blutgefäße, so wird er, nachdem er bei Körpertemperatur gasförmig geworden, durch Druck auf die Zellen gewisse mechanische Wirkungen hervorrufen. So fanden sich in einem Versuch, in dem erst Hirudin und dann 9 ccm Äther in die Jugularvene injiziert worden waren, und indem das Tier gegen Ende der Injektion starb, in der 2 Minuten nach dem Tode fixierten Leber charakteristische Veränderungen. Die Zentralvenen und viele Leberkapillaren in dem zentralen Teile der Acini waren stark erweitert. Durch diese Erweiterung der Kapillaren wurde an verschiedenen Stellen eine Bildung kleiner Zysten herbeigeführt, welche die angrenzenden Reihen von Leberzellen so stark aneinanderpreßten, daß das Lumen der Blutgefäße zwischen ihnen verschwunden war. Die Leberzellen waren an einigen Stellen stark ausgezogen oder zerrissen und Hämorrhagien bildeten sich.

Solche Zysten fanden sich nicht in einem ähnlichen Versuche, in dem kein Hirudin injiziert war. Offenbar gestatteten die intravaskulär sich bildenden Pfröpfe dem Äther nicht, in größeren Mengen in die Leberkapillaren zu gelangen.

Ähnliche Zystenbildung und Kompression der Leberzellen fanden sich auch zuweilen in den später zu erwähnenden Versuchen, in denen Äther in die Mesenterialvenen injiziert wurde.

3. Auch Versuche, in denen Äther mit oder ohne eine vorangehende Injektion von Hirudin in die Mesenterialvenen von Kaninchen injiziert wurde, beweisen, daß Äther zur Bildung von Fibrinthromben führt. Hierauf soll im Zusammenhang mit den Versuchen über die Lebernekrosen zurückgekommen werden.

II. Die Bildung der Lebernekrosen in dem lebenden Tiere nach Injektion von Äther in die Mesenterialvene.

1. In 35 Versuchen wurden geringere Mengen Äther, die in den einzelnen Versuchen zwischen 0,5 und 2 ccm schwankten, in die Mesenterialvene von Kaninchen injiziert.

Die Injektion geschah gewöhnlich langsam innerhalb 1½ bis 6 Minuten. Nach dem Tode wurden in jedem Falle verschiedene Teile der Leber fixiert und mikroskopisch untersucht. In manchen Fällen wurden auch andere Organe mikroskopisch untersucht.

Im folgenden sollen einige Versuchsergebnisse mitgeteilt werden.

a) In 9 Versuchen wurden die Tiere innerhalb der ersten 12 Minuten nach Beendigung der Injektion untersucht. Nur in einem Falle, in dem 2 ccm Äther in $2\frac{3}{4}$ Minuten injiziert wurden, und in dem das Tier ungefähr 45 Sekunden nach der Injektion starb, fanden sich makroskopische Gerinnsel in den Portalvenen und in der rechten Seite des Herzens.

Auch mikroskopisch fanden sich in diesem Falle Thromben in den größeren und in einigen der kleineren Portalvenen. Auch in einer Zentralvene war Fibrin sichtbar. Den andern 8 Kaninchen wurden kleinere Mengen Äther injiziert; hier fanden sich makroskopisch keine Gerinnsel, aber mikroskopisch fanden sich Thromben in einigen kleineren Portalvenen, und in einem Fall auch in den benachbarten Kapillaren; in andern Fällen waren Fibrinthromben nicht nachweisbar. Die Leber war zuweilen hyperämisch; Nekrosen waren weder makroskopisch noch mikroskopisch sichtbar mit Ausnahme eines Falles, in dem nach Injektion von 1 ccm Äther (in 65 Sekunden) das Tier nach 6 Minuten getötet wurde; hier waren einige in der Nachbarschaft thrombosierter Gefäße liegende Leberzellen ein wenig verändert, indem das Zytoplasma sich schwächer färbte und die Kerne geschrumpft waren. Eine deutlich nekrotische Zone war aber nicht vorhanden.

b) Nach einer halben Stunde bestand der einzige Befund in retrahierten Gerinnseln in einigen Portalvenen sowie in Fibrinfasern in einigen Kapillaren.

c) Nach 1 Stunde fanden sich makroskopisch Koagula in einigen kleineren Portalvenen, ebenso fanden sich mikroskopisch Portalvenenthromben. An einer Stelle fand sich vielleicht der Beginn einer Nekrose um eine Portalvene; die Veränderungen waren aber sehr geringfügig.

d) Nach $1\frac{1}{4}$ Stunden fanden sich einige mikroskopische Thromben in einigen Portalvenen; hier waren kleine Lebernekrosen in der direkten Umgebung von Portalvenen vorhanden.

e) Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden fehlten wiederum Nekrosen.

f) In einem Tiere, das 2 bis 3 Stunden nach Injektion von $\frac{2}{3}$ ccm Äther starb, fanden sich in einem Teil der Leber schon makroskopisch sichtbare, aber kleine Nekrosen, mikroskopisch fanden sich auch in anderen Teilen der Leber kleine Nekrosen von verschiedener Intensität. Zuweilen fehlten in kleinen periportalen Bezirken die Kerne ganz, in andern Teilen waren dieselben in Auflösung begriffen, an einigen Stellen fanden sich nur leichte Veränderungen des Zytoplasmas, das sich etwas weniger mit Eosin färbte; dazu kamen zuweilen Hämorrhagien im Anschluß an die nekrotischen Stellen. In der Peripherie von einigen periportalen Nekrosen fanden sich in den Kapillaren Ansammlungen von polynukleären Leukozyten.

g) Ähnliche Befunde wurden nach 4 Stunden 25 Minuten erhoben. In diesen beiden Fällen waren im Durchschnitt die Nekrosen etwas kleiner wie die 5 Stunden und später nach Injektion des Äthers beobachteten. Fibrinthromben waren vorhanden.

h) In 3 Kaninchen wurde die Leber nach 5 Stunden untersucht. Hier waren die Nekrosen makroskopisch sichtbar. Zuweilen waren mikroskopisch Nekrosen an solchen Stellen vorhanden, an denen sie makroskopisch fehlten. Zuweilen konnten Zonen verschiedener Intensität beobachtet werden; die Nekrose war am weitesten fortgeschritten in der direkten Umgebung der Portalvenen, daran schließt sich dann eine periphere Zone, in der Kern- und Zytoplasmaveränderungen weniger stark waren. Leukozyten waren nicht immer vorhanden, konnten aber in den Kapillaren und in den nekrotischen Gebieten in größerer Menge vorhanden sein. Zuweilen waren sie so zahlreich vorhanden, daß sie kleine Abszesse bildeten. Sie waren besonders da vorhanden, wo die Nekrose am stärksten entwickelt war. In den Portalvenen fanden sich Fibrinthromben, und an andern Stellen ebenso wie auch in Kapillaren fanden sich Massen von geronnenem Blut. Die Nekrosen sind jetzt größer als in den ersten Stunden nach der Injektion des Äthers.

i) Nach 7 Stunden war der Befund ähnlich. In einigen Kapillaren fanden sich Massen von Erythrozyten, die ihr Hämoglobin verloren hatten, so daß hyaline Massen solche Kapillare auszufüllen schienen. Die Nekrosen waren groß.

j) In einem Fall, in dem das Tier 10 bis 15 Stunden nach der Injektion während der Nacht starb und am folgenden Morgen die Autopsie gemacht wurde, fanden

sich totale Nekrosen (mit Kernverlust) und Nekrosen, in denen die Kerne pyknotisch waren und das Zytoplasma sich stark mit Eosin färbte. Hier fanden sich Thromben in den Portalgefäßen; und die Gebiete mit weniger weit fortgeschrittener Nekrose zeigten Leukozyteninfiltration, die an einigen Stellen einen abszeßartigen Charakter annahm.

k) In 7 Fällen wurde die Leber 18 bis 24 Stunden nach der Injektion des Äthers untersucht. Hier fanden sich in einigen Fällen makroskopische Thromben in Lebergefäßen; mikroskopisch waren Thromben in den Portalvenen vorhanden. Die Nekrosen waren entweder unregelmäßig über die Leber ausgebreitet, indem einzelne Teile mehr oder weniger frei davon waren, andere starke Veränderungen zeigten, so daß kleine Lappen fast ganznekrotisch erschienen, in andern Fällen waren die Nekrosen mehr regelmäßig über alle Teile der Leber verteilt. Die Größe der nekrotischen Bezirke wechselt natürlich an verschiedenen Stellen derselben Leber, sowie auch in der Leber verschiedener Kaninchen, aber doch ist der Durchschnitt deutlich größer als nach 5 Stunden. Während bisher die Nekrosen nur einen kleineren Teil eines Leberacinus umfaßten, kann es jetzt vorkommen, daß der nekrotische Bezirk bis zur Lebervene im Zentrum des Azinus reichte. So kann es dann, wenn auch ausnahmsweise, durch Aneinanderreihen solcher nekrotischen Bezirke zur mehr oder weniger vollkommenen Nekrose eines kleinen Leberläppchens kommen. Leukozyteninfiltration findet man sehr häufig. Dieselbe kann diffus sein oder zur Bildung von lokalisierten Abszessen führen, die ihrerseits wieder zu einer Kompression der umgebenden Leberzellenreihen führen können. Die Tätigkeit der Leukozyten führt zu einer mehr oder minder großen Zerstörung der Leberzellen in dem nekrotischen Bezirk, so daß an einigen Stellen das Zytoplasma in Form eines Netzwerkes hinterbleibt. Die Leukozyten dringen von der Peripherie des nekrotischen Bezirkes nach dem Zentrum vor; in solchen Bezirken kann daher das Zentrum besser erhaltene Zellen zeigen als die Peripherie, die schon von den Leukozyten heimgesucht worden war. Doch sind Leukozyten nicht an allen nekrotischen Stellen vorhanden. Auch Hämorrhagien kommen vor. Die Nekrosen lassen auch hier zuweilen eine stärker nekrotische, direkt um die Portalvenen gelegene zentrale, total nekrotische und eine periphere Zone erkennen, in der noch Pyknose oder Chromatolyse zeigende Kerne vorhanden sind. Die nekrotische Zone hat zuweilen einen kompakten Charakter, indem die Zellen dicht aneinandergereiht sind. Veränderungen, die die Vermutung nahelegen, daß hier an vorher anscheinend normalen Stellen zu dieser Zeit Nekrosen zum ersten Mal auftreten, finden sich nicht.

l) In einem Versuch $33\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion von Äther waren die Nekrosen größer als nach 22 Stunden. Wir unterscheiden wiederum einen zentralen Teil direkt um die Portalvene, in dem die Kerne fast ganz verschwunden sind und das Zytoplasma wie ausgewaschen erscheint, und einen peripherischen Teil mit weniger weitgehenden Veränderungen.

m) In einem Versuch, 2 Tage nach der Injektion des Äthers ergab sich mikroskopisch folgendes: In 3 Stücken, in denen makroskopisch die Nekrose sehr ausgesprochen war, wurde unter dem Mikroskop der größere Teil völlig nekrotisch gefunden. In den Portalvenen fanden sich die gewöhnlichen Gerinnungsthromben sowie auch aus Leukozyten bestehende Pfröpfe. Auch in den stark dilatierten Kapillaren der nekrotischen Bezirke finden sich viele Leukozyten, die an manchen Stellen im nekrotischen Gewebe abszeßartige Ansammlungen machten. An solchen Stellen sind die Leberzellen völlig zerstört. In den Gallengängen finden sich Proliferationserscheinungen (Mitosen). 3 Stücke, die makroskopisch Nekrosen von mäßiger Ausdehnung zeigten, ließen unter dem Mikroskop ebenfalls große nekrotische Bezirke erkennen, mit Stellen, die verschiedene Stadien der Degeneration zeigten. Auch hier finden sich Abszesse und Hämorrhagien. Die nekrotischen Gebiete färben sich stark mit Eosin; in den Portalgefäßen finden sich Gerinnungsthromben. In 3 Stücken, die makroskopisch keine Nekrosen erkennen ließen, waren teils große, teils kleine, periportale Nekrosen vorhanden, die Anhäufungen von Leukozyten enthielten. Auch hier sind Thromben vorhanden. Neugebildete Gallengänge sind von wuchernndem Bindegewebe umgeben. In diesem wachsenden Gewebe finden sich Haufen von gelbgrünem Pigment.

n) Nach 4 Tagen fanden sich in einem andern Tiere bei makroskopischer Untersuchung die rechten Leberlappen großenteils nekrotisch, die linke Hälfte der Leber war in der Hauptsache normal. Mikroskopisch fanden sich hier wiederum, wie nach 2 Tagen, in gewissen Stücken fast vollständige Nekrose des Leberstückes mit wenig Leukozyten und mit (wahrscheinlich geronnenem) Blut gefüllte Kapillaren. In vielen Portalgefäßen finden sich in Organisation befindliche Thromben. Auch hier finden sich Regenerationserscheinungen.

In einem andern Falle fanden sich nach 4 Tagen ähnliche Verhältnisse, wie sie in der Leber des nach 2 Tagen getöteten Tieres oben beschrieben wurden. Auch hier fanden sich sogar in den Teilen, die makroskopisch kaum Veränderungen erkennen ließen, oft ausgedehnte Nekrosen. In den Portalgefäßen fanden sich Thromben, in nekrotischen Gebieten waren mehr oder weniger Leukozytenansammlungen vorhanden, die auch auf benachbartes, anscheinend noch gesundes Lebergewebe Druck ausüben können. Regenerationserscheinungen sind hier deutlich sichtbar. Makroskopisch sind an einzelnen Stücken nekrotische Bezirke mit einem Durchmesser von 1 bis 5 mm sichtbar. An einzelnen Stellen können diese so dicht stehen, daß das ganze Stück nekrotisch erscheint.

o) Nach 5 Tagen zeigt die Leber graue und braune Flecke und einen größeren hämorhagischen Bezirk. Mikroskopisch fanden sich in den Portalgefäßen Thromben, die in Organisation begriffen waren. Es finden sich ausgedehnte periportale Nekrosen, die aber nicht so ausgedehnt sind wie nach 4 Tagen. Die Demarkationslinie zwischen dem nekrotischen und dem gesunden Lebergewebe ist scharf. In den nekrotischen Bezirken finden sich wieder abszessartige Leukozytenanhäufungen. Regenerationserscheinungen sind ausgesprochen.

p) Nach 14 Tagen finden sich graue und braune Gebiete in der Leber. Mikroskopisch finden wir nekrotische Bezirke, die von Bindegewebe umzogen werden. In einigen Portalgefäßen sind in Organisation begriffene Thromben zu erkennen.

q) Nach 4 und 6 Wochen sind keine Nekrosen sichtbar. Nach 6 Wochen fand sich in einer Portalvene ein in Organisation begriffener Thrombus. Die Regeneration ist weit vorgeschritten.

Einige der wesentlichsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sind wie folgt:

Nach Ätherinjektion in eine Mesenterialvene treten Lebernekrosen ungefähr eine Stunde nach Beendigung der Injektion auf. Bis zu 2 Stunden nach der Injektion sind dieselben noch nicht ein ständiger Befund, werden aber von etwa 2 Stunden an regelmäßig gefunden. 2 Wochen nach der Injektion sind dieselben noch vorhanden. Nach 4 Wochen sind sie durch regenerierendes Gewebe ersetzt.

Im Anfang sind die Nekrosen klein und daher nur mikroskopisch sichtbar. Von etwa 2 Stunden an werden sie etwas größer und fangen jetzt an, makroskopisch sichtbar zu werden. Sie wachsen von nun an beständig, nach 5 Stunden sind sie im Durchschnitt etwas größer wie in früheren Perioden, nach 22 Stunden sind sie wiederum etwas größer. Sie erreichen ihre maximale Größe nach 2 bis 4 Tagen. Sie begannen in jedem Fall direkt um die Portalvenen, dann dehnten sie sich weiter in das Innere des Azinus aus, bis sie in manchen Fällen die Zentralvene erreicht hatten. Häufig begannen die Nekrosen um die kleineren Zweige der Portalvene und die Umgebung der größeren Venen war oft intakt; wahrscheinlich stützte die umgebende Bindegewebsschicht die Leberzellen. Möglicherweise ist auch die Verlangsamung des Blutstroms von Bedeutung in dieser Hinsicht. Doch kam es nicht selten vor, daß die die größeren Portalvenen direkt umgebenden

Leberzellen und sogar weite Gebiete in der Umgebung der größeren Portalvenen nekrotisch wurden. Auch in solchen Fällen blieben zuweilen die Gefäßwände und die größeren Gallengänge von der Nekrose verschont; doch war dies nicht immer der Fall. Auch die Kapillarwände wären in den nekrotischen Gebieten gewöhnlich abgestorben. Die Leberzellen in den affizierten Bezirken können ihre ursprüngliche Größe bewahren oder sie können schrumpfen. Ebenso die Kerne. Chromatolyse der Kerne kann unter beiden Umständen stattfinden. Zuweilen verteilt sich das Chromatin in kleinen Kugelchen in der Kernmembran; letztere kann schwinden und die Chromatinklumpen können in verschiedene Teile des Zytosplasma verschoben werden. Zuweilen bleiben von dem Zytosplasma nur ein paar Fasern übrig.

In den Kapillaren werden die Endothelzellen schon frühzeitig deutlich nekrotisch. Merkwürdigerweise fand sich zuweilen in den Kapillaren ein hyaliner Ring, der vielleicht durch ein Aufschwellen der Kapillarwand zustande kam.

Leukozyten sammelten sich schon recht frühzeitig in den nekrotischen Kapillaren an. Sie waren in der Mehrzahl der nekrotischen Bezirke vorhanden, aber in sehr verschiedener Zahl an verschiedenen Stellen derselben Leber. Von den Kapillaren drangen sie dann in die nekrotischen Leberzellen vor. In einigen Fällen bildeten sie abszeßartige Ansammlungen. Häufig lagen sie als Haufen agglutinierter Zellen in den Kapillaren der nekrotischen Bezirke; wir haben es hier mit Leukozytenthromben zu tun, die, falls sie auch das Kapillarlumen nicht ganz verschlossen, doch wesentlich die Zirkulation in den nekrotischen Bezirken erschweren. Auch in den Portalvenen fanden sich Anhäufungen von multinukleären Leukozyten. Später, z. B. 23 Stunden nach Injektion des Äthers, degenerierten viele Leukozyten, insbesondere in thrombosierten Gefäßen und später auch in Kapillaren der nekrotischen Bezirke (z. B. 4 Tage nach der Injektion des Äthers).

In einigen Fällen fanden sich mehr oder weniger ausgedehnte Hämorrhagien in der Leber; und in einem Falle, in dem die Injektion sehr schnell (in einer Minute) stattgefunden hatte, hatte eine Zerreißung der Wand der größeren Blutgefäße und teilweise hämorrhagische Infiltration derselben stattgefunden.

Mit Ausnahme weniger Fälle, in denen Fibrin nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, wurden Fibrinthromben in allen Lebern gefunden. Makroskopisch waren Thromben nur in 2 Fällen in großen Ästen der Portalvene sichtbar. In dem einen dieser Fälle, in dem das Tier bald starb, war eine verhältnismäßig große Menge Äther (2 ecm) in die Mesenterialvene injiziert worden, und in dem anderen Fall war das Tier einige Zeit vor der Autopsie gestorben; hier kann es sich also möglicherweise um eine postmortale Gerinnung handeln. In einigen anderen Fällen waren die großen Gefäße frei; aber in den in der Leber liegenden Gefäßen mittlerer Größe waren Gerinnsel makroskopisch erkennbar. In den meisten anderen Fällen waren Thromben in Lebergefäßen nur mikroskopisch sichtbar, und zwar fast ausnahmslos in Ästen der Portalvene. Nur in 3 Tieren konnten vereinzelte Thromben in Lebervenen wahrgenommen werden. In diesen Fällen war die Throm-

bose sehr ausgesprochen gewesen und in zweien dieser Fälle waren die Thromben schon makroskopisch sichtbar gewesen. In dem anderen Fall reichten die Nekrosen bis zu der Zentralvene. In allen Fällen waren die Portalvenen hauptsächlich und in den meisten Fällen allein affiziert. In einigen Tieren konnte man deutlich erkennen, wie die Fibrinfasern sich von der Portalvene in angrenzende Leberkapillären hinzogen. Das Fibrin der Portalvenenthromben schloß zuweilen Leukozyten ein. Häufig waren die Thromben an der Wand der Venen fixiert und derart retrahiert, daß in der Mitte des Thrombus das Gefäßlumen offen war; schon eine halbe Stunde nach der Injektion des Äthers fanden sich solche Thromben. Multinukleäre Leukozyten bildeten nicht selten eine Randzone zwischen dem zentralen Lumen und dem peripherischen Thrombus, und in einem Falle fand sich außerdem eine zweite äußere Randzone von Leukozyten zwischen dem Thrombus und der Gefäßwand. Offenbar hatte vor der Thrombenbildung eine Verlangsamung des Blutstroms und infolgedessen eine Ansammlung von Leukozyten nahe der Gefäßwand stattgefunden; sodann trat Koagulation ein, und die Leukozyten wurden in dem Fibrinnetz des Thrombus eingeschlossen. Sodann retrahierte sich das Gerinnsel, in dem Zentrum des Thrombus bildete sich wieder eine langsame Zirkulation aus, und Leukozyten sammelten sich daher in einer weiten inneren Randzone an. Also auch bei der nach Ätherinjektion stattfindenden Thrombenbildung findet vor der Koagulation eine Verlangsamung des Blutstroms statt.

Die Thromben begleiten im wesentlichen die nekrotischen Herde. Doch können wir nicht selten Thromben in Portalvenen finden, die nicht von nekrotischem Gewebe umgeben sind. Zuweilen ist es dann möglich nachzuweisen, daß Nekrosen um die kleineren Portalvenen, die eine Fortsetzung der größeren Venen bilden, liegen. Also die Thromben erstrecken sich in diesen Fällen über ein weiteres Gebiet als die Nekrosen. Auf der anderen Seite finden wir auch nekrotische Bezirke, in denen Venenthromben nicht sichtbar sind.

Die Kapillargefäße können, wie erwähnt, in den nekrotischen Herden zuweilen Fibrinfasern enthalten; in anderen Fällen brauchen sie nur einige Blutzellen zu enthalten oder sie können ganz leer sein; an anderen Stellen finden wir wiederum viele Leukozyten in den Kapillaren. Nicht selten sind die Kapillargefäße in den nekrotischen Gefäßen mit Erythrozyten gefüllt; zuweilen sind sie zugleich stark ausgedehnt, sodaß sie zweifellos größere Mengen roter Blutkörperchen enthalten als die benachbarten Kapillargefäße in nicht nekrotischen Bezirken. Auch behalten die in den letzteren liegenden Erythrozyten ihr Hämoglobin, während in den nekrotischen Kapillaren die Blutkörperchen ihr Hämoglobin verloren haben. Die Gestalt dieser hämoglobinlosen Zellen ist noch gut zu erkennen. Es ist wohl möglich, daß es sich hierbei um eine Hämolyse handelt, die durch Extraktion hämolytischer Substanzen aus den nekrotischen Geweben bewirkt wird. Worauf nun diese Einkeilung von Erythrozytenmassen in solchen Kapillaren beruht, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Es kann sich sehr wohl um Ansammlung von

Blutzellen handeln, die durch die Verlangsamung des Blutstromes bewirkt und durch die infolge der Rauheit der nekrotischen Kapillargefäßwände erhöhte Reibung zwischen Blutzellen und Gefäßwand verstärkt wird. Zugleich finden sich in den nekrotischen Kapillaren wohl häufiger lädierte Erythrozyten, und diese beiden Umstände, Verlangsamung des Blutstroms und Anwesenheit lädierter Blutzellen, sowie vielleicht auch Extraktion von Gewebskoagulin aus den benachbarten Geweben mögen sehr wohl zu einer Gerinnung im Blutplasma führen, infolge dessen das Fibrin sich als ein dünner gelatinöser Belag um die Erythrozyten ablagert und dieselben verkittet. Mikroskopisch braucht eine solche Fibrinbildung nicht erkennbar zu sein. Es ist jedoch ganz sicher, daß die nach Ätherinjektion in den Portalvenen auftretenden Thromben Fibrinthromben sind. Daß sie sich während des Lebens des Tieres bilden, kann keinem Zweifel unterliegen; das folgt unter anderem auch schon daraus, daß viele dieser Thromben zu späteren Zeiten in Organisation begriffen vorgefunden werden.

2. Versuche, in denen nach einer vorhergehenden intravenösen Injektion von Hirudin Äther in die Mesenterialvene injiziert wurde.

20 Kaninchen wurde erst Hirudin in eine Vene (Mesenterialvene, Ohr- oder Jugularvene) injiziert, und darauf wurde Äther in denselben Quantitäten wie in den früheren Versuchen in die Mesenterialvene eingespritzt. In den einzelnen Versuchen wurde gewöhnlich 0,06 g Hirudin benutzt. Es sollte hierdurch festgestellt werden, wieweit die Thrombenbildung bei der Äthernekrose der Leber von Bedeutung ist. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Wirkung des Hirudins nur eine beschränkte ist, falls durch den Äther viele Erythrozyten zerstört und dadurch gerinnungsbeschleunigende Substanzen im zirkulierenden Blute freigemacht werden.

Hier sollen nur einige Versuche als Beispiele angeführt werden.

a) 30 Minuten nach Injektion des Äthers fanden sich keine makroskopischen Veränderungen; auch mikroskopisch fanden sich keine Thromben, doch waren kleine, periportale Nekrosen vorhanden; die nekrotischen Kapillargefäße waren erweitert, entweder leer oder mit Erythrozyten gefüllt.

b) 43 Minuten nach Injektion des Äthers waren in der Leber einige weiße, nekrotische Flecken makroskopisch erkennbar. Mikroskopisch waren keine Thromben sichtbar, wohl aber waren kleine, periportale Nekrosen vorhanden. In diesem wie in dem erstgenannten Falle (a) war die Blutgerinnung sehr stark verzögert. In Fall a trat die Blutgerinnung erst am folgenden Morgen ein.

c) Das Kaninchen stirbt $1\frac{1}{4}$ Stunden nach Injektion des Äthers infolge einer Hämorrhagie in die Peritonealhöhle. Makroskopisch negativer Befund; mikroskopisch fanden sich nur wenige und kleine, periportale Nekrosen. Sehr langsame Blutgerinnung *in vitro*.

d) Das Tier stirbt $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Ätherinjektion. Die Leber war zirrhotisch. Mikroskopisch fanden sich keine Fibrinthromben, wohl aber waren aus multinukleären Leukozyten bestehende Thromben in den Kapillaren der nekrotischen Bezirke vorhanden. Große und kleine periportale Nekrosen, die sich weit in den Azinus erstrecken konnten, waren mikroskopisch sichtbar. *In vitro* war die Blutgerinnung aufgehoben.

e) Nach 2 Stunden zeigte die Leber makroskopisch wenige nekrotische Flecken; mikroskopisch fanden sich keine Thromben; jedoch waren einige Kapillaren und kleine Portalvenenzweige mit multinukleären Leukozyten gefüllt; es waren frühe Stadien der periportalen Nekrose erkennbar. Die Blutgerinnung war *in vitro* aufgehoben.

f) Nach 1½ Stunden fanden sich makroskopisch nekrotische Bezirke in geringer Zahl. Mikroskopisch fanden sich keine Thromben; in der Leber waren die früher beschriebenen Ätherzysten vorhanden. In einigen Teilen der Leber fanden sich periportale Nekrosen^a, die um Portalvenenzweige von mittlerer Größe gelagert waren. Sehr langsame Blutgerinnung *in vitro*.

g) Nach 4 Stunden 35 Minuten fanden sich makroskopisch nur in einem Teile der Leber kleine, weißliche, punktförmige Nekrosen. Mikroskopisch fanden sich sehr kleine, periportale Nekrosen mit Leukozyten in den Kapillaren und zuweilen in den Geweben. Fibrinthromben fehlten. Verlangsamte Blutgerinnung *in vitro*.

h) 23 Stunden nach Injektion des Äthers enthält die Leber viele kleine, gelbe Flecke, die über die ganze Schnittfläche der Leber verteilt waren; auch waren kleine Hämorrhagien makroskopisch erkennbar. Mikroskopisch fanden sich kleinere und etwas größere nekrotische Bezirke um die Portalvenen. In vielen nekrotischen Kapillaren fanden sich Haufen von Leukozyten. In einigen wenigen Portalvenen war möglicherweise Fibrin vorhanden.

Aus diesen und anderen Versuchen folgt, daß Hirudin das Zustandekommen der Lebernekrosen nach Ätherinjektion nicht hindert. Makroskopisch erschienen sie ungefähr 2 Stunden nach der Ätherinjektion; mikroskopisch waren jedoch die ersten Anfänge schon 30 Minuten nach der ersten Ätherinjektion sichtbar. In einem zweiten Versuch fehlten sie nach 30 Minuten, waren aber vorhanden 43 und 75 Minuten nach der Injektion des Äthers. Von diesem Zeitpunkt an sind sie regelmäßig vorhanden. Die Nekrosen treten also zum mindesten ebenso schnell nach Hirudin auf, wie nach Äther ohne vorherige Hirudininjektion. Doch waren vielleicht in den ersten 5 Stunden die Nekrosen an Zahl und Ausdehnung geringer als in den früheren Versuchen ohne Hirudininjektion. Vielleicht beruht dies, soweit es nicht Zufall ist, auf einer Erweiterung der Kapillaren unter dem Einfluß des Hirudins, vielleicht auch verlängerten die nach Ätherinjektion auftretenden intravaskulären Gerinnungen die Zeit, während welcher an einzelnen Stellen der Äther einwirkt; da nach Hirudininjektion diese Gerinnungen fortfallen, so wird hiernach die Ätherwirkung geringer. Weiterhin nimmt aber auch hier ebenso wie in den Versuchen ohne Injektion von Hirudin allmählich die Größe der nekrotischen Herde zu; die Nekrosen sind gegen Ende des ersten Tages umfangreicher als innerhalb der ersten 5 Stunden nach Injektion des Äthers.

Während ohne vorhergehende Injektion von Hirudin nach einer Ätherinjektion Thromben in der großen Mehrzahl der Versuche in den Portalvenen der Leber bei mikroskopischer Untersuchung sichtbar waren, waren nach einer Hirudininjektion Thromben innerhalb der ersten 7 Stunden nicht vorhanden. Zu dieser Zeit war der Effekt des Hirudins nur mehr schwach. Aber auch zu späteren Zeiten waren nur wenige Thromben vorhanden; doch ist es nicht immer möglich, die Anwesenheit solcher Thromben mit Sicherheit festzustellen; aber sicherlich fehlten Thromben in den ersten Stunden nach der Ätherinjektion. In Kapillaren der nekrotischen Bezirke finden wir hier dieselben Anhäufungen von hämoglobin-

haltigen und hämoglobinfreien Erythrozyten, wie wir das nach Ätherinjektion ohne Hirudin geschildert haben. Auch finden wir hier eine Erweiterung der Kapillaren.

Dieselbe Erklärung mag auch hier am Platze sein und trotz der Hirudinwirkung mag nach einigen Stunden vielleicht in solchen Kapillaren mit nekrotischen Wänden eine Gerinnung des Blutplasmas stattfinden. Vielleicht kommen hierbei auch die Anhäufungen von Leukozyten in Betracht, die unter diesen Umständen in den nekrotischen Bezirken schon sehr früh auftreten. Schon nach 43 Minuten dringen Leukozyten in nekrotische Leberzellen ein. Auch in allen späteren Stadien finden sich Leukozyten sowohl in den nekrotischen Kapillaren als auch in Leberzellen. Auch hier finden sich in den Kapillaren Thromben von agglutinierten Leukozyten, z. B. in einem Versuch schon $1\frac{1}{2}$ Stunden nach Injektion des Äthers. Auch in anderen Fällen finden sich Leukozyten so zahlreich in den Kapillaren, daß ein merkliches Hindernis für die Zirkulation eintreten muß. Auch hier bilden sich abszeßartige Anhäufungen von Leukozyten, z. B. in einem Falle $15\frac{1}{2}$ Stunden nach Injektion des Äthers. Die Leukozyten tragen zur Zerstörung der Leberzellen bei. Doch kann eine weitgehende Zerstörung von Leberzellen auch ohne Leukozyten stattfinden.

3. Daß auch nach einer Injektion von Hirudin eine Einspritzung von Äther die Zirkulation in den nekrotischen Bezirken unterbricht, wenigstens, wenn die Einspritzung von Hirudin und von Äther etwa 4 Stunden vorher stattgefunden, ergibt sich aus einer besonders angestellten Versuchsreihe, in der etwa 4— $4\frac{1}{2}$ Stunden nach Injektion von Äther allein oder von Hirudin und Äther eine intravenöse Injektion einer ammoniakalischen Lösung von Karmin vorgenommen wurde.

In 3 Kaninchen, die nur Äther erhalten hatten, drang die Karminlösung nicht gut in die nekrotischen Bezirke ein; dies konnte man schon makroskopisch erkennen, und es wurde durch mikroskopische Untersuchung der injizierten Leber bestätigt. In den normalen Leberteilen enthielten die Kapillargefäße häufig Karminpartikel; die Gefäße der nekrotischen Bezirke waren ganz frei von Karminteilchen. In 3 Kaninchen, die vor der Ätherinjektion Hirudin erhalten hatten, wurde dasselbe Resultat erhalten. Das Karmin drang nur in die gesunden Kapillaren ein. In einem dieser 3 Tiere war in den Kapillaren der nekrotischen Herde Fibrin nicht sichtbar, wohl aber waren Leukozyten häufig in großen Mengen vorhanden, und diese Leukozyten versperrten die Gefäße. In einem zweiten Falle konnten neben den Leukozytenhaufen gelegentlich kleine Fasern gesehen werden, die vielleicht Fibrin waren. In dem dritten Tiere waren außer solchen Fasern hyaline Ringe in den Kapillaren vorhanden, wie sie schon früher erwähnt worden waren. Auch fanden sich mit hämoglobinlosen und hämoglobinhaligen Erythrozyten gefüllte Kapillaren. In allen 6 Tieren waren periportale Nekrosen vorhanden. Dieselben waren aber wiederum in den mit Hirudin behandelten Tieren in geringerer Zahl vorhanden.

Es ist also wahrscheinlich, daß Anhäufungen von Leukozyten, sowie nach dem Abklingen des Hirudinaffektes eingetretene Gerinnungsvorgänge zu Zirkulationsstörungen in den nekrotischen Bezirken nach Injektion des Äthers geführt haben, trotz vorheriger Injektion des Hirudins.

4. Es wurde weiterhin in 7 Kaninchen untersucht, wie weit in den nach Injektion von Äther entstehenden periportalen Nekrosen *der Fettgehalt der Zellen* sich verändert.

Es wurde daher jeweilen in einem Tiere vor der Injektion ein kleines Stück der Leber ausgeschnitten, sodann der Äther injiziert und zu verschiedenen Zeiten, nämlich 1½ bis 4 Stunden später, wiederum Stücke der Leber auf ihren Fettgehalt untersucht. Die Stücke wurden in jedem Falle im Formalin fixiert, mit dem Gefriermikrotom geschnitten und mit Sudan III gefärbt. In allen Fällen fanden sich nach der Ätherinjektion Nekrosen, die nach 4 Stunden größer waren als nach 1½ Stunden. Auch Thromben waren wie gewöhnlich vorhanden. Ohne in Einzelheiten einzugehen, ergaben die Versuche, daß Injektion von Äther innerhalb der der Injektion folgenden 4 Stunden weder zu einer bemerkenswerten Veränderung des Fettgehaltes der gesunden Leberzellen führt, noch eine konstante Vermehrung des Fettgehaltes der nekrotischen Bezirke herbeiführt. In einigen nekrotischen Herden fand sich im Innern oder in der Peripherie eine Vermehrung des Fettgehaltes. Aber diese Befunde waren ganz unregelmäßig. Es muß jedoch bemerkt werden, daß möglicherweise durch die hier benutzte Methode nicht alles Fett gefärbt wird.

5. Über die Struktur der Leberzellen vor und nach einer Injektion von Äther. In der großen Mehrzahl aller Kaninchen weisen die Leberzellen in der direkten Umgebung der Portalvenen eine dichtere Struktur und homogeneres Aussehen auf als die Zellen, die um die Zentralvenen liegen oder insbesondere die in der intermediären Zone gelegenen Zellen. Diese dichteren Zellen färben sich tiefer blau mit Hämatoxylin; die Zahl der Granula in diesen Zellen ist relativ größer. Gelegentlich finden sich solche Zellen mit dichter Struktur nicht nur um die Portalgefäßse, sondern auch in den zentralen Teilen der Azini, in der Umgebung der Lebervenen; dann enthält nur die intermediäre Zone vakuoläre Zellen. In anderen Fällen mögen alle Leberzellen ungefähr gleich vakuolär oder gleich homogen sein; aber sogar in solchen Fällen können die Portalzellen doch sich durch eine ein wenig dichtere Struktur auszeichnen.

Sehen wir von der nekrotisierenden Wirkung des Äthers ab, so führt der Äther nicht zu einer merklichen Veränderung in der Struktur der Leberzellen. Die Nekrosenbildung führt jedoch indirekt zu einer Veränderung, die nicht ohne Interesse ist. Sehr häufig nehmen nämlich die Leberzellen in der direkten Umgebung der periportalen Nekrosen die für die normalen, dicht um die Portalvenen liegenden Zellen charakteristische Struktur an; ihre Struktur wird dichter und ihr Aussehen homogener.

III. Die Bildung der Lebernekrosen *in vitro* nach Injektion von Äther in die Mesenterialvene.

Nachdem wir nun das Entstehen und die weitere Ausdehnung der Lebernekrosen in dem lebenden Tiere verfolgt haben, war es von Interesse, hiermit das Entstehen der Äthernekrosen *in vitro*, an ausgeschnittenen Leberstücken, zu vergleichen. Es lag uns hierbei vor allem daran, festzustellen, ob es möglich sei, das Entstehen von spezifischen Gewebsnekrosen, die sich der *in vitro* stattfindenden Autolyse superponierten, *in vitro* zu beobachten und zu untersuchen, ferner ob sich der zur Nekrose führende Prozeß experimentell beeinflussen lasse.

Wie wir sahen, bildeten sich im Körper die Lebernekrosen ganz allmählich. Eine Stunde nach Injektion des Äthers waren ganz kleine Nekrosen vorhanden, die ersten Anfänge waren zuweilen nach einer halben Stunde wahrnehmbar. Die

Versuche wurden daher gewöhnlich in der folgenden Weise angestellt: Es wurde zuerst, wie gewöhnlich, der Äther in die Mesenterialvene eingespritzt; sodann wurde etwa 8—12 Minuten nachher, nachdem der Äther genügend Zeit gehabt hatte, in den Gefäßen zu zirkulieren, verschiedene Stücke der Leber, so aseptisch wie möglich ausgeschnitten und in sterilisierte Flaschen mit sterilen Flüssigkeiten eingelegt. In der großen Mehrzahl der Fälle wurden dann die Leberstücke im Thermostaten bei 38° gehalten. Nach Beendigung des Versuches wurden die Stücke fixiert und mikroskopisch untersucht.

In einer Anzahl von Kontrollversuchen wurden sodann Leberstücke *in vitro* gehalten, ohne eine vorherige Injektion von Äther. Hier wurde der Verlauf der diffusen Autolyse mikroskopisch verfolgt.

Die Zahl der angestellten Versuche ist sehr groß und hier soll nur eine Übersicht über die Ergebnisse gegeben werden.

I. Versuche, in denen die Leberstücke 5 bis 9 Stunden *in vitro* gehalten wurden.

a) Die Leberstücke wurden in 0,85 prozentiger NaCl-Lösung bei 38° gehalten. 15 derartige Versuche mit den Lebern der gleichen Anzahl von Kaninchen wurden angestellt. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Leber nur wenig verändert war. In 7 Versuchen zeigte die Leber fast keine oder nur geringfügige Veränderungen, in den anderen Versuchen war diffuse Chromatolyse oder Pyknose, die aber noch nicht weit vorgeschritten war, vorhanden. Die periportalen Äthernekrosen fanden sich in 13 Kaninchen. Aber nur in 2 Tieren waren diese Äthernekrosen ausgedehnt. Die nekrotischen Gebiete sind etwas kleiner als *in vivo* zu der entsprechenden Zeit. Im übrigen ist der Charakter der Nekrosen ganz derselbe wie *in vivo*; das Zellprotoplasma ist weniger gefärbt als der Rest der Leber, die Kerne sind chromatolytisch oder pyknotisch oder fehlen ganz. Auch Hämorrhagien können sich finden.

Es ist hier sehr leicht, die Größe der periportalen Nekrosen zu bestimmen, da auch in solchen Fällen, in denen sich bereits diffuse autolytische Veränderungen in der Leber finden, diese doch nie so ausgesprochen sind wie die Veränderungen, welche sich in den peripherischen Teilen der periportalen Nekrosen *in vivo* zu der gleichen Zeit finden. Dies gilt auch für die zahlreichen Versuche, in denen die Stücke 20 bis 24 Stunden *in vitro* gehalten wurden.

b) In 5 Versuchen, in denen die Leber 5 bis 9 Stunden *in vitro* in defibriniertem Hundebut anstatt in 0,85 prozentiger NaCl-Lösung gehalten wurde, ergaben sich dieselben Veränderungen; das Blutserum hatte insbesondere keinen Einfluß auf die Größe der periportalen Äthernekrosen.

c) In weiteren Versuchen wurde die Leber ausgeschnitten und in die Peritonäalhöhle eines andern Kaninchens eingeführt und dort während einer Zeit gelassen und sodann in Formalin oder Zenker fixiert. Die Laparatomiewunde des Kaninchens, in das die Leber eingelegt wurde, wurde natürlich sofort aseptisch geschlossen.

In 3 Versuchen, in denen die Leber weniger als 5 Stunden in der Peritonäalhöhle gelassen wurde, war die Leber im ganzen gut erhalten, die Lebernekrosen um die Portalvenen waren mittelgroß. In 5 Versuchen blieb die Leber 5 bis 9 Stunden in der Peritonäalhöhle. In einem dieser Versuche war der größere Teil der Leber nekrotisch, und nur ein Bezirk unter dem die Leber bedeckenden Peritonäum war wohlerhalten. In den vier anderen Versuchen war die Leber ziemlich gut präserviert. Der Charakter und die Größe der Lebernekrosen waren dieselben wie nach 5 bis 9 Stunden *in vitro* in 0,85 prozentiger NaCl-Lösung.

d) Andere Versuche, in denen zu der 0,85 prozentigen NaCl-Lösung *in vitro* 1 bis 2% Toluol oder sehr geringe Mengen KCN zugefügt wurden, ergaben dieselben Resultate; insbesondere waren die Äthernekrosen in derselben Ausdehnung vorhanden.

e) Wurden die ausgeschnittenen Leberstücke in der Kälte anstatt im Thermostaten bei 38° gehalten, so waren die Ergebnisse anders. In 7 Versuchen wurden die Leberstücke in 0,85prozentiger NaCl-Lösung eingelegt, die schon vorher fast bis auf 0° abgekühlt worden war und während der folgenden 5 bis 9 Stunden konstant bei dieser Temperatur gehalten wurde. Hier waren die autolytischen Gewebsveränderungen noch weniger ausgesprochen als in den bei 38° gehaltenen Stücken; insbesondere waren aber auch die Äthernekrosen kleiner und weniger weit vorgeschritten als in den Kontrollversuchen. Die Pyknose und Chromatolyse der Kerne sind geringfügiger und können fast ganz fehlen. Es handelt sich meist um zytoplasmatische Veränderungen, und auch diese sind wenig ausgesprochen. Wir sehen also, daß ebenso wie die allgemeinen autolytischen Prozesse durch die Kälte verzögert werden, dasselbe auch von den periportalen Nekrosen gilt.

II. Versuche, in denen die Leberstücke 15 bis 22 Stunden *in vitro* oder in der Peritonealhöhle eines andern Tieres gehalten wurden.

a) In 18 Versuchen wurden die Leberstücke im Thermostaten bei 38° in 0,85prozentiger NaCl-Lösung gehalten. In der Mehrzahl, nämlich in 11 dieser 18 Versuche, war die Leber nach der Herausnahme ganz oder fast ganz nekrotisch. In den 7 übrigen Versuchen waren gewisse autolytische Veränderungen vorhanden, aber die Leberzellen waren relativ gut erhalten.

In diesen 7 Versuchen war es nun möglich, die Ausdehnung und die Intensität der periportalen Äthernekrosen zu erkennen. Unter den gleichen Umständen ist es auch in den weiter unten anzuführenden Versuchen möglich, die periportalen Nekrosen abzugrenzen.

Die Größe und der Charakter der periportalen Nekrosen war nun in dieser Periode annähernd unverändert. Eine Ausdehnung dieser Nekrosen zwischen der 5. und 22. Stunde, wie dieselbe *in vivo* stattfand, war *in vitro* nicht erkennbar.

b) Nach Zusatz von Toluol waren in 3 Versuchen die Leberstücke ziemlich gut erhalten, in 5 Versuchen waren die Stücke ganz nekrotisch. Die Äthernekrosen wurden durch Zusatz von Toluol nicht beeinflußt.

Ebensowenig hatte Zusatz von 0,025- bis 0,05 prozentigem KCN zu der 0,85 prozentigen NaCl-Lösung einen präservierenden Einfluß auf die Leber; auch hier waren die periportalen Nekrosen unverändert.

Es wurden ferner 15 Versuche gemacht, in denen Eosin, Methylenblau oder Neutralrot in wechselnden Proportionen (1 : 100 bis 1 : 100 000) zu der 0,85prozentigen NaCl-Lösung zugefügt wurden. Auch hier bildeten sich die periportalen Nekrosen aus; die Leber war in einer Anzahl von Versuchen relativ gut erhalten, in anderen aber ganz nekrotisch; die Zahl der Versuche ist zu gering, um ein Urteil darüber zu gestatten, ob die Farbstoffe, insbesondere Methylenblau, wenn sie in stärkeren Proportionen (1 : 1000) zugesetzt werden, einen erhaltenden Einfluß auf das Lebergewebe haben.

c)¹⁾ Wurden die Leberstücke in defibriniertes Blut oder in Blutserum des Hundes oder Kaninchens eingelegt, so bildeten sich die Äthernekrosen wie gewöhnlich, blieben aber ebenso wie in 0,85prozentiger NaCl-Lösung auf der nach 5 Stunden *in vitro* erreichten Größe stehen. Serum beeinflußte also nicht die Bildung der Äthernekrosen. Wohl aber hat das Serum einen gewissen hemmenden Einfluß auf die allgemeinen autolytischen Prozesse in der Leber, wie das schon von Baer und Loebe²⁾, H. G. Wells³⁾ und W. T. Longcope⁴⁾ festgestellt

¹⁾ Alle Versuche *in vitro* wurden, soweit nicht das Gegenteil bemerkt ist, bei 38° ausgeführt.

²⁾ J. Baer und A. Loebe, Über die Bedingungen der autolytischen Eiweißspaltung in der Leber. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 13 S. 1 1908.

³⁾ H. G. Wells, The relation of autolysis to the histological changes occurring in necrotic areas. Journal Medical Research 1906 vol. 15.

⁴⁾ W. T. Longcope, The influence of bloodserum upon autolysis. Journ. of Med. Research. vol. 13 p. 45. 1908.

worden war. In Hundeblut war die Leber in 4 Versuchen ganz nekrotisch, mit Ausnahme eines besser erhaltenen Streifens direkt unterhalb des peritonäalen Überzuges. In 3 Versuchen war die Leber relativ gut erhalten. In einem Versuch war etwa die Hälfte der Leber ziemlich gut erhalten, die andere Hälfte war total nekrotisch.

In defibriniertem Kaninchenblut war in einem Versuch der zentrale Teil der Leber ganz nekrotisch, während ein peripherischer Streifen erhalten war; in zwei Versuchen war die Leber relativ gut erhalten.

In 3 Versuchen mit Hunde- oder Kaninchenserum waren die Leberstücke im Zentrum nekrotisch, und in peripherischen Teilen erhalten (2 Versuche), oder dieselben waren mehr oder weniger gut erhalten (1 Versuch). In 4 Versuchen, in denen Toluol zu dem Serum gefügt wurde, waren die Stücke fast ganz nekrotisch.

Wir sehen also, daß die präservierende Wirkung des Serums nur geringfügig ist und sich hauptsächlich dadurch äußert, daß ein Gewebsstreifen unter dem peritonäalen Überzuge der Leber, der sonst zugrunde gehen würde, besser erhalten bleibt.

d) In 15 Versuchen wurden Leberstücke in die Peritonälhöhle eines andern Kaninchens eingeführt und daselbst 15 bis 22 Stunden belassen.

In diesen Versuchen waren die Ergebnisse ähnlich den oben angeführten, in denen Blutserum benutzt wurde. Die periportalen Nekrosen waren dieselben; die Leber war ungefähr in der Hälfte der Versuche nekrotisch mit Ausnahme eines Randstreifens unter dem peritonäalen Überzuge, in den andern Versuchen waren größere Teile der Leber besser erhalten.

Häufig fand hier am Rande eine Infiltration mit multinukleären Leukozyten statt, die eine lokalisierte Nekrose der Leber herbeiführten. In 3 Versuchen wurde die Leber anstatt in die Peritonälhöhle in das subkutane Gewebe eines andern Kaninchens eingeführt. In einem dieser Versuche war die Leber relativ gut erhalten, in den anderen Versuchen war die Leber nekrotisch, mit Ausnahme eines Bezirkes unter dem peritonäalen Überzuge. Auch hier drangen Leukozyten am Rande ein und bewirkten Nekrose.

e) In Kontrollversuchen, in denen eine intravenöse Injektion von Äther nicht stattfand, sonst aber die Leber ebenso behandelt wurde wie in den verschiedenen oben angeführten Versuchen, ergab sich, daß die Injektion von Äther nur die Bildung der periportalen Nekrosen in vitro veranlaßt, sonst aber den Charakter der allgemeinen Autolyse nicht beeinflußt¹⁾.

Zur Erläuterung mögen einige Beispiele angeführt werden.

1. Serie 17 A, Kaninchen 1 c. Ungefähr 10 Minuten nach Injektion des Äthers wurden mehrere Stücke aus der Leber ausgeschnitten und 5 Stunden in 0,85prozentiger NaCl-Lösung bei Körpertemperatur gehalten. Sodann wurden die Stücke fixiert. Das Gewebe ist im ganzen ziemlich gut erhalten. Die Kerne der Leberzellen färben sich jedoch nicht so gut mit Hämatoxylin wie in Stücken, die bei der Temperatur des schmelzenden Eises gehalten worden waren. Periportale nekrotische Herde von mittlerer Größe sind vorhanden. Dieselben erstrecken sich über einige Zellreihen zu beiden Seiten der Portalvenen; hier finden sich Veränderungen des Zytoplasmas und der Kerne; letztere zeigen Chromatolyse oder Pyknose, zuweilen sind die Kerne ganz verschwunden.

2. Serie 17 A, Kaninchen 1 A und B. $\frac{3}{4}$ ccm Äther in Mesenterialvene injiziert. 10 Minuten später werden Stücke der Leber in 0,85prozentige NaCl-Lösung eingelegt und 5 Stunden lang bei der Temperatur des schmelzenden Eises gehalten, sodann fixiert. Das Gewebe im ganzen erweist sich als gut erhalten. In periportalen Zonen finden sich hämorrhagische Gebiete. Das Zellprotoplasma ist in diesen Gebieten kompakter. Die Kerne sind nur wenig affiziert; es findet

¹⁾ In einer Anzahl von Versuchen wurde durch das Plattenverfahren (durch Herrn Dr. Rivas) die Anzahl der aeroben Bakterien nach Beendigung der Versuche *in vitro* festgestellt. In einer gewissen Zahl von Fällen war 1 ccm der Flüssigkeit frei von aeroben Mikroorganismen, in anderen Versuchen war eine gewöhnlich geringe Zahl von Bakterien vorhanden.

sich jedoch hier geringfügige Pyknose und Chromatolyse, die jedoch nicht so stark ist wie in Kontrollstücken, die in 0,85prozentiger NaCl-Lösung bei 38° gehalten wurden. In einer andern, ebenso behandelten Leber (Serie 16, Kaninchen 5) war in einem Teile der Leber eine diffuse Chromatolyse vorhanden, andere Teile waren sehr gut erhalten. Periportale Nekrosen waren nicht sichtbar.

3. Serie 17, Kaninchen 1 b. Etwa 10 Minuten nach Injektion von Äther Stücke der Leber in 0,85prozentiger NaCl-Lösung in Thermostaten gebracht. Nach 22½ Stunden werden dieselben fixiert. In einer Flasche fanden sich keine aeroben Bakterien, in einer andern fanden sich 3 Bakterien pro Kubikzentimeter. Die Leberstücke waren makroskopisch gut erhalten.

Die in der ersten Flasche befindlichen Stücke waren gut präserviert; sehr wenig Chromatolyse vorhanden. Periportale Äthernekrosen sind vorhanden, sie zeigen alle Stadien der Kerndegeneration. Eine kleine Zahl der Kerne ist ganz verschwunden in diesen nekrotischen Bezirken; die meisten sind stark pyknotisch; das Zytoplasma färbt sich in diesen Bezirken stärker mit Eosin als in dem Reste der Leber. Die nekrotischen Bezirke sind ausgedehnt, aber nicht so ausgedehnt wie in Versuchen, in denen die Leber 5 Stunden nach der Ätherinjektion im lebenden Tiere blieb.

Auch in den Stücken der zweiten Flasche ist das Lebergewebe gut präserviert. Periportale Nekrosen sind vorhanden, mit Pyknose, Chromatolyse und Karyorrhexis der Kerne. Die erste Veränderung in den periportalen nekrotischen Bezirken besteht in Pyknose der Kerne. In der Peripherie der nekrotischen Herde kann Auflösung der Kerne stattfinden. Hier sind die periportalen Bezirke klein oder mittelgroß.

In andern Versuchen waren in den periportalen nekrotischen Bezirken die Zellen wie zusammengeklebt. Es handelte sich offenbar um Koagulation des Zellplasmas unter der Einwirkung des Äthers.

4. Serie 7, Kaninchen 4. Leber 22 Stunden in Hundeserum bei 38° nach vorheriger Injektion von Äther in die Mesenterialvene. Aerobe Bakterien nicht vorhanden. Das Zentrum der Leberstücke ist völlig nekrotisch; diese zentrale Zone ist von einer Schicht umgeben, in der die Kerne Chromatolyse erkennen lassen. Ganz peripherisch findet sich eine Zone, in der die Zellen gut präserviert sind; diese Zone ist relativ umfangreich. Hier sind die Leberzellkerne gut erhalten oder dieselben zeigen etwas Chromatolyse und geringfügige Pyknose. In dieser peripherischen Zone finden sich mittelgroße periportale nekrotische Bezirke (Äthernekrosen). Diese periportalen Bezirke enthalten viele Zellen, in denen die Kerne ganz geschwunden sind; sie sind kleiner als in den Versuchen, in denen die Leber nach der Ätherinjektion 5 Stunden im lebenden Tiere verblieb.

Zusammenfassung und Schlüssefolgerungen.

1. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß Äther, als Repräsentant von hämolytischen Substanzen, in den Blutgefäßen die Bildung von echten Fibrinpfröpfen veranlaßt. Die Menge des injizierten Äthers sowie die Schnelligkeit der Injektion sind für das Zustandekommen der Thromben von Bedeutung. Dies läßt sich mit Sicherheit nachweisen für die in den Venen entstehenden Thromben; wie wir sahen, finden sich in den Kapillaren der Leber häufig Ansammlungen von roten Blutkörperchen, die zu einer Verstopfung dieser kleinsten Gefäße führen. Daß auch hier eine Ausscheidung von Fibrin der primäre Faktor ist, läßt sich nicht direkt beweisen; verschiedene Erwägungen machen es aber wahrscheinlich, ungetacht der Tatsache, daß sich solche Kapillarpfröpfe auch nach Injektion von Hirudin finden, einer Substanz, die das Zustandekommen von Venenthromben während mehrerer Stunden aufhebt.

Wir sahen ferner, daß Leukozytenthromben nach Injektion von Äther in den Gefäßen der nekrotischen Bezirke oder nahebei nicht selten sind und daß diese auch nach vorheriger Injektion von Hirudin sich finden. Das Zusammenkleben der Leukozyten ist ebenso unabhängig von einer Ausscheidung von Fibrin wie das Zustandekommen von Plättchenthromben; es beruht auf einer Agglutination, die dadurch veranlaßt wird, daß Umgebungsänderungen die Konsistenz der äußeren Plasmaschicht verändern¹⁾.

So kommt es, daß trotz der Injektion von Hirudin etwa 4 Stunden nach Injektion des Äthers, vielleicht aber schon viel früher, die Zirkulation zu den nekrotischen Leberbezirken gehemmt ist, wie sich durch intravenöse Injektion von Karmin nachweisen läßt. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß zu dieser Zeit die Wirkung des Hirudins bereits schwächer geworden, und die Bildung von Fibrin nicht ausgeschlossen werden kann.

2. Die Nekrosen, die nach intravenöser Injektion von Äther in der Leber entstehen, sind in typischer Weise lokalisiert. Sie dehnen sich nach einer primären Latenzperiode allmählich aus und erreichen ihre maximale Größe zwei bis vier Tage nach der Ätherinjektion.

Ihre Bildung ist unabhängig von der Entwicklung von Thromben in den Lebervenen; nach einer Injektion von Hirudin bilden sie sich ebenso früh, aber es scheint, als ob Hirudin die Größe und Zahl der Äthernekrosen verringert. Nebenbei mag bemerkt werden, daß besonders nach vorheriger Injektion von Hirudin mechanische Wirkungen des Äthers zutage traten; in einer Anzahl von Fällen entstanden zystenartige Erweiterungen der Leberkapillaren.

3. Diese Nekrosen bilden sich auch *in vitro*, falls nach vorheriger Injektion von Äther Leberstücke vor Beendigung der Latenzperiode entnommen werden. Die Schnelligkeit des Entstehens derselben ist eine Funktion der Temperatur; niedrige Temperatur kann die Bildung der Nekrosen hemmen oder vielleicht ganz verhindern; die zu der Nekrose führenden chemischen Umsetzungen werden durch die Kälte gehemmt.

4. Auch die allgemeinen autolytischen Prozesse, die *in vitro* gehaltenen Leberstücken stattfinden, werden durch eine niedrige Temperatur gehemmt. Ebenso werden dieselben dadurch gehemmt, daß eine 0,85prozentige NaCl-Lösung durch Blutserum ersetzt wird. Ebenso wie Blutserum wirken die in der Peritonealhöhle oder im subkutanen Gewebe befindlichen Flüssigkeiten. Unter diesen Bedingungen bleibt eine peripherische Gewebszone besser erhalten als in 0,85 prozentiger NaCl-Lösung.

Es läßt sich nun zeigen, daß diese die Autolyse, welche nach Unterbrechung der Blutzirkulation einsetzt, hemmenden Substanzen, die Bildung der periportalen Äthernekrosen nicht beeinflussen. Ebensowenig werden die letzteren durch andere Substanzen, wie KCN, Toluol, gewisse Farbstoffe modifiziert.

¹⁾ Vgl. Leo Loeb, Vergleichende Untersuchungen über die Thrombose. Virch. Arch. Bd. 185, 1906.

5. Während in dem lebenden Körper die periportalen Äthernekrosen konstant bis zum Ende des zweiten Tages wachsen, bleibt die Größe der Äthernekrosen *in vitro* am ersten Tage annähernd konstant; und zwar sind dieselben gewöhnlich kleiner als die im lebenden Tiere im Laufe der ersten 6 Stunden sich entwickelnden Nekrosen.

6. Die hier mitgeteilten Tatsachen machen es wahrscheinlich, daß mehrere Faktoren bei der Entstehung und Ausdehnung der Äthernekrosen in Betracht kommen. Primär handelt es sich um eine direkte Wirkung des Äthers auf das periportale Gewebe. Diese bedingt die in den ersten Stunden entstehenden Nekrosen. Aber eine solche direkte Wirkung dürfte nicht hinreichen, um die nach Ablauf des ersten Tages stattfindende Vergrößerung der nekrotischen Bezirke zu erklären. Diese schon am ersten Tage beginnende Ausdehnung der Nekrosen entspricht der allgemeinen Autolyse der *in vitro* gehaltenen Leberstücke und dürfte wohl auf ähnlichen Ursachen beruhen, nämlich auf einer Ausdehnung der Zirkulationsbehinderung auf die die Nekrosen umgebenden Gewebsteile, veranlaßt durch den thrombotischen Verschluß der Gefäße. So kann allmählich vom zweiten bis zum vierten Tage ein kleiner Leberlappen fast ganz nekrotisch werden, bis dann die Regeneration einsetzt und dem weiteren Umsichgreifen der Nekrose ein Ende bereitet.

Wahrscheinlich kommt insbesondere in der zweiten Hälfte des ersten Tages, aber auch schon früher, noch ein dritter Faktor ins Spiel, nämlich die Ansammlung der multinukleären Leukozyten, die nicht nur abgetötetes Gewebe auflösen helfen, sondern auch auf benachbartes Gewebe schädlich einwirken können dadurch, daß sie die Zirkulation behindern, indem sie sich in Haufen in den kleineren Gefäßen anhäufen, indem sie ferner auch außerhalb der Gefäße in solchen Massen vorkommen können, daß sie einen Druck auf das umgebende Gewebe ausüben und vielleicht auch dadurch, daß die in ihnen enthaltenen Fermente oder die unter ihrem Einfluß in dem nekrotischen Gewebe gebildeten Verdauungsprodukte das umgebende Lebergewebe schädlich beeinflussen¹⁾.

Unsere Untersuchungen machen es also sehr wahrscheinlich, daß die Bildung der Lebernekrosen nach Injektion auf einem Zusammenwirken von verschiedenen Faktoren beruht.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre die, daß die Wirkung des Äthers abgestuft ist. Derselbe affiziert am stärksten die direkt um die Portalvenen lie-

¹⁾ H. G. Wells (a. a. O.) schließt aus der Tatsache, daß in Niereninfarkten Leukozyten meist fehlen oder nur in geringer Zahl vorhanden sind, daß die Produkte der aseptischen Autolyse auf die Leukozyten nicht positiv chemotaktisch wirken.

Wir sahen hier, daß die nach Injektion von Äther sich bildenden Lebernekrosen nicht selten von einer großen Zahl von multinukleären Leukozyten invadiert werden. Vielleicht ist hierfür die Tatsache von Bedeutung, daß die Zirkulationsverhältnisse hier günstiger liegen als beim Niereninfarkt, bei dem ein größeres Gefäß verschlossen ist; vielleicht ist auch die größere Weichheit des Lebergewebes günstiger für das Eindringen der Leukozyten in das nekrotische Gewebe.

genden Zellen, etwas weniger die davon entfernter liegenden Teile des Azinus. Die ersten werden sehr schnell nekrotisch, die anderen erst allmählich und die am wenigsten betroffenen Zellen sterben erst am zweiten bis vierten Tage ab. Bis zu einem gewissen Grade findet sich sicher eine solche abgestufte Wirkung; die peripherischen Teile der periportalen Nekrosen sind häufig weniger verändert als die zentralen Zellen; ein solcher Unterschied mag sich schon am ersten Tage finden. Aber es ist sehr unwahrscheinlich, daß eine so bedeutende Nachwirkung stattfinden sollte, daß Zellen, die am ersten Tage anscheinend ganz gesund sind, am zweiten und dritten Tage absterben, nachdem der Äther aus den Blutgefäßen entfernt ist. Falls dies der Fall sein sollte, sollten wir erwarten, daß zu dieser Zeit sich neue Äthernekrosen in bisher normal erscheinenden Acini ausbilden sollten; da wir annehmen müssen, daß der Äther eine geringfügige Wirkung auf viele andere Zellen ausübt, und zwar auch auf solche, die am ersten Tage nicht nekrotisch geworden waren; denn der Äther wurde ja mit dem Blute durch eine sehr große Zahl von Portalvenen und Kapillaren geführt. Ein solches sekundäres Auftreten von neuen nekrotischen Herden können wir nun in der zweiten Hälfte des ersten oder am zweiten Tage nicht wahrnehmen. Die zweite Erklärung ist deshalb weniger wahrscheinlich als die zuerst angeführte.

7. Es sei noch kurz hingewiesen auf die an die Äthernekrosen sich zuweilen sekundär anschließenden Strukturveränderungen des Lebergewebes.

VI.

Über den histologischen Nachweis der Azidose.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute des Rudolf Virchow-Krankenhauses.)

Von

Dr. O. H. Petersen,
Assistenzarzt des Institutes.

Bei seinen Untersuchungen über die Pyrodinvergiftung bei Hunden fand M. M o s s e , daß sich bei chemisch-elektiver Färbung nach E h r l i c h die Leberzellen derart vergifteter Hunde den Farbstoffen gegenüber teilweise anders als gewöhnlich verhielten, nämlich basophil; das Protoplasma färbte sich nämlich mit neutralem Methylenblau-Eosin blau, mit Neutralrot rot, während es sich normalerweise im ersten Falle rot, im zweiten blaßgelb färbt.

M o s s e glaubte nun, in der Leber das Bild einer herdweisen Basophilie des Protoplasmas hervorgerufen zu haben, und zog daraus den Schluß auf eine Säuerung der Leber, wobei er jedoch die Frage, ob diese Säuerung als eine Folge der bestehenden hochgradigen Nierenerkrankung oder einer direkten Einwirkung des Pyrodins auf die Leberzellen oder der durch die Vergiftung hervorgerufenen Anämie anzusehen sei, offen ließ. Jedenfalls glaubte er, nunmehr eine Methode zum mikrochemischen Nachweis der Azidose gefunden zu haben, von der für die pathologische Histologie wertvolle Ergebnisse zu erwarten seien.