

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Leberstudien.

I. Teil.

Die Leber bei der Verdauung von Normalkost, nach Fett-, Glykogen- und Eiweißfütterung, im Hungerzustande und unter der Einwirkung von Adrenalin, Chloroform, Phosphor, Phlorhizin und Insulin.

Nach mikroskopischen Untersuchungen der Leber lebender Säugetiere.

Von

Dr. L. Loeffler und Dr. M. Nordmann,
Assistenten der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Januar 1925.)

Inhalt.

- Einleitung (S. 119—120).
- A. Technische Vorbemerkungen (S. 120—127).
- B. Einleitender Teil: Versuche mit örtlicher Beeinflussung der Leberstrombahn. Die Adrenalinwirkung. (S. 127—138).
1. Die Wirkung örtlicher mechanischer Beeinflussung (S. 127—133).
 2. Die Wirkung des Adrenalins und anderer Reize auf die Leberstrombahn (S. 133—138).
- C. Hauptteil: Die Leber während der Magen- und Darmverdauung von Normalkost, nach Fett-, Glykogen- und Eiweißfütterung, bei der Inanition und bei Vergiftungen mit Chloroform, Phosphor, Phlorhizin, Insulin (S. 138—157).
1. Die Leber bei Verdauung von Normalkost (S. 138—141).
 2. Die Leber nach Fettfütterung (S. 141—142).
 3. Die Leber nach Kohlehydratfütterung (S. 142—143).
 4. Die Leber nach Eiweißfütterung (S. 143—144).
 5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Fütterungsversuche (S. 144—146).
 6. Die Leber im Hungerzustande (S. 146—149).
 7. Die Leber bei Vergiftung mit Chloroform (S. 149—153).
 8. Die Leber bei Vergiftung mit Phosphor (S. 153—155).
 9. Die Leber bei Vergiftung mit Phlorhizin (S. 155).
 10. Die Leber bei Vergiftung mit Insulin (S. 155—157).
 11. Ergänzende Versuche: Überführung eines Strombahntypus in einen anderen und dabei beobachtete Veränderungen im Leberparenchym (S. 157—160).
- D. Schlußteil: Schlußfolgerungen aus den Versuchsergebnissen (S. 160—180).

Einleitung.

Die bisher angewandten Methoden der Leberforschung, wir nennen nur die physiologische und pathologische makro- und mikroskopische Anatomie, die chemische Analyse des Organes und seines Sekretes, die

Experimente an makroskopisch sichtbaren Nerven, Gefäßen und Ausführungsgängen, die Versuche am „überlebenden“ künstlich durchströmten Organ, reichen nicht aus, um ein vollständiges Bild von den Vorgängen zu geben, die sich in der Leber während des Lebens unter normalen oder veränderten Bedingungen abspielen. Die vorliegende Schrift soll zu den bisher benutzten Methoden eine neue, die der direkten mikroskopischen Beobachtung der lebenden Leber, hinzufügen; sie ist an *Säugetieren* vorgenommen worden als Objekten, die besser als der Frosch mit dem Menschen, auf den es uns ankommt, vergleichbar sind, und zwar hat dabei das Verhalten der Strombahn und ihres Inhaltes im Vordergrund gestanden.

Als ältere Untersucher der Leber des lebenden Tieres und ihrer Strombahn sind uns nur *Franz v. P. v. Gruithuisen*⁷⁾ (1812) und *Johannes Müller*¹¹⁾ (1835) bekannt, die beide an Amphibien die Strombahn der Leber mit dem Mikroskop beobachtet haben. Die einzigen Untersuchungen aus neuerer Zeit sind von *Ghiron*⁶⁾ im auffallenden Lichte an der Leber von Nagetieren ausgeführt worden. Die Ergebnisse dieser Forscher sind in wenigen Sätzen mitgeteilt, deren Inhalt anzu führen sich nicht lohnt.

A. Technische Vorbemerkungen.

Wir hatten 2 Methoden auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen, die Beobachtung im *auffallenden* und die im *durchfallenden* Lichte.

Das *auffallende* Licht bewährt sich an der Leber nicht. Es gestattet lediglich einen unbefriedigenden Überblick über das oberflächlichste Gebiet der Leber; nur grobe Veränderungen sind zu sehen, Einzelheiten heben sich von dem dunkel-roten Untergrund nicht ab.

Wir haben im *durchfallenden* Lichte beobachtet und zwar mit dem Zeißschen binokularen Mikroskop am Zeißschen Stativ X B und haben das Objektiv A₃ und die Okulare 3 und 5 benutzt; die Vergrößerungen sind 38- und 55fach. Als Lichtquelle diente uns eine von Carl Zeiß gelieferte Lampe, wie sie von *Ricker* in *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden* (Abtlg. VIII, Teil 1, Hälfte 1) beschrieben und auf S. 520 abgebildet ist. Das im Brennpunkt ihrer vorderen Linse gesammelte Licht wird durch einen Glasstab geleitet, der von *Basler*²⁾ für die mikroskopische Untersuchung innerer Organe am lebenden Tier angegeben ist.

Basler hat neben einer physikalischen Erörterung über den Verlauf der Lichtstrahlen in seinem Stab nur die Tatsache aufgeführt, daß er mit Erfolg die Strombahn innerer Organe beobachtet hat; wir verweisen auf seine Mitteilung für die Theorie der Lichtleitung in einem Glasstab.

Der Originalstab von *Basler* — von dem wir ein Exemplar seiner Freundlichkeit zu verdanken hatten, das uns als Muster für später teils von uns selbst, teils von Carl Zeiß angefertigte gedient hat — ist zweimal im Winkel von 45° gebogen und sendet aus seinem vorderen, unten schräg abgeschliffenen (unter dem Leber rand ruhenden) Ende helles Licht nach oben durch die Leber in das Mikroskop, ohne sich in nennenswerter Weise zu erwärmen.

Das sorgfältig geglättete Ende dieses Glasstabes, dessen Durchmesser im leitenden Teil etwa 4 mm, in der Endfläche etwa 2 mm beträgt, wird bei dem in Narkose laparotomierten Tiere unter den Leberrand gebracht, der entsprechend den Bewegungen des Zwerchfelles auf dem glatten Stabende hin- und hergleitet. Der Glasstab ist am Ende eines langen, gelenkigen Armes befestigt, der zur Seite des Operationstisches auf festem Untersatz montiert ist und mit einer Zahn- und

Triebvorrichtung sowie Schraube in senkrechter Richtung auf und nieder bewegt werden kann. Das Versuchstier liegt auf einem seiner Größe entsprechenden Tisch, der mit einem Mittelfuß in einem feststellbaren Kugelgelenk ruht. Der Tisch ist auf einem schweren Stativ aufgebaut und kann durch eine kräftige Zahn- und Triebvorrichtung vermittelst einer Schraube in senkrechter Richtung verstellt werden. Das Tier ist also mit seinem Operationstisch gegen den im allgemeinen feststehenden Glasstab nach jeder Richtung hin verschieblich, so daß der bei unregelmäßiger Atmung oder bei Bewegungen des Tieres entglittene Leberrand schnell wieder eingestellt werden kann.

Der Versuch wird in einer Dunkelkammer angestellt. Die Austrocknung und Abkühlung der in der kleinen, etwa 2 cm langen, schlitzförmigen Laparotomiewunde freiliegenden Organe wird durch eine Dauerberieselung mit körperwarmer Kochsalzlösung von 0,9% verhindert; eine unumgängliche Maßnahme, da das Freilegen der Leber auf wenige Minuten *ohne* Berieselung genügt, allerschwerste Kreislaufsstörungen in ihr hervorzurufen.

Die rhythmische Bewegung der Leber bei der Atmung ist durch kein Mittel aufzuheben oder einzuschränken, ohne daß man für die Strombahn der Leber pathologische Verhältnisse schafft. Es muß auch vermieden werden, den Leberrand hochzuheben und so die Leberbewegungen einzuschränken, da in diesem Falle Erweiterung der Strombahn, oft sogar Blutungen und Stase im Beobachtungsfelde auftreten.

Bei Erfüllung aller dieser Bedingungen ist unsere Methode denkbar schonend: die Leber liegt in ihrer natürlichen Lage im Bauchraum, sie bewegt sich auf dem glatten Glassstabende nicht wesentlich anders als auf einer Serosa, und sie ist vor der Einwirkung der Außenwelt auf die kleine Beobachtungsfläche durch die Berieselung geschützt. Das durch den Leberrand hindurchtretende Licht, nach seinem Durchtritt durch das Glas der Lampe und des Stabes von ultravioletten Strahlen fast frei, ist in der kurzen Zeit unserer Beobachtung wirkungslos. So erklärt sich, daß die Beobachtung sogar stundenlang fortgesetzt werden kann, ohne daß erkennbare Änderungen der Weite und Geschwindigkeit auftreten.

Als Narkosemittel dienten uns Äther und Urethan. Für kurze Beobachtung benutzten wir den Ätherrausch, dessen wir uns auch bei Magensondierungen und Probeexcisionen bedienten. Die Tiere waren sofort nach Beendigung des Eingriffes wieder lebhaft und freßlustig. Längere Narkosen führten wir durch subcutane Urethaneinspritzungen herbei, die je nach Art und Gewicht des Tieres so dosiert wurden, daß die Tiere ohne Eingriff in wenigen Stunden wieder vollständig hergestellt waren. Weiße Mäuse bekamen 0,2 bis 0,3 ccm, Ratten 0,4 bis 0,6 ccm, Kaninchen (nicht über 1000 g schwer) 2—3 ccm einer 25 proz. wässrigen Urethanolösung. Weder von der Äther- noch von der Urethannarkose haben wir einen erkennbaren Einfluß auf die Leberstrombahn gesehen. Hohe Dosen von Narkosemitteln führen auch in der Leber zu Kreislaufsstörungen, von denen unten für das Chloroform die Rede sein wird.

Es bedarf langer Übung, um bei dieser Versuchsanordnung den Leberrand — als den allein genügend dünnen, durchleuchtbaren Teil des Organs — beobachten zu können. Erst allmählich lernt man, den unaufhörlichen Bewegungen der Leber mit dem Auge beobachtend zu folgen und kurze Pausen zwischen den Bewegungen auszunutzen. Stürmische Atembewegungen verhindern allerdings auch den Geübten am Beobachten; sie treten nur selten auf und gehen rasch vorüber.

Wir schildern zunächst die *Strombahn der Leber*, wie sie sich im Rande des Organs unter dem Mikroskop darbietet, und legen, da es sich um ein Röhrensystem handelt, dessen Weite wechselt und in dem die Farbe des Inhaltes — je nach seiner Geschwindigkeit — verschieden ist, dasjenige Aussehen zugrunde, das am häufigsten angetroffen wird, wenn man die Tiere zu verschiedenen beliebigen Tageszeiten aus dem Stalle nimmt. Es ist das also dasjenige Aussehen, das am längsten besteht und daher geeignet ist, als Ausgang zu dienen.

Eine solche — für das unbewaffnete Auge graurote — Leber ist durchzogen von einem System größerer Gefäße, die parallel verlaufen und sich nach dem Leberrand zu verjüngen. Man unterscheidet 2 Arten von Gefäßen; einmal dem Auge am nächsten, nahe der Serosa der ventralen Seite des Organs verlaufende Gefäße mit sattroter homogener Farbe des Inhaltes, die bis an den Leberrand herantreten. Sie geben in ihrem Verlauf in ziemlich regelmäßigen Abständen spitzwinklig zu ihnen verlaufende kurze dünne Äste ab; nahe dem oder am Leberrand selbst verzweigen sich diese Gefäße zum letzten Mal, um mit 2 dadurch entstehenden gabelförmigen Endästen als flache Bogen am Leberrand entlang zu verlaufen.

Die sämtlichen Äste laufen spitz zu und splittern sich an ihrem Ende büschelförmig in Capillaren auf. Von überall her münden in diese Gefäße und in ihre Äste Capillaren ein.

Die anderen Gefäße liegen tiefer, von einer dickeren Schicht Capillaren überdeckt. In (gemäß bestimmten Zuständen des Leberparenchyms) besonders gut durchsichtigen Präparaten scharf umrisseen, besitzen diese Gefäße ein etwas engeres Kaliber; das Rot ihres Blutes ist etwas heller. Auch aus diesen tiefen Gefäßen entspringen in spitzem Winkel kleine Äste in ziemlich regelmäßigen Abständen, Äste, die im weiteren Verlauf an die Zwischenräume zwischen den Ästen der oberflächlichen Gefäße herantreten und sich dort in Capillaren aufteilen. Die tiefen großen Gefäße erreichen *niemals* den Leberrand; auch sie laufen spitz zu und lösen sich an ihren gabelförmigen Endausläufern büschelähnlich in Capillaren auf.

Beide Arten von Gefäßen reihen sich also, um es zu wiederholen, im Beobachtungsfeld, so oft man es auch wechselt, so aneinander, daß zwischen 2 oberflächlichen Gefäßen in stets gleichem Abstand je ein tief liegendes verläuft und umgekehrt; ihre Äste entspringen nicht in gleicher Höhe, sondern in regelmäßigm Wechsel aus den tiefen oder oberflächlichen Gefäßen.

Das so beschaffene Gefäßsystem durchzieht das Feld der Capillaren mit ihrem grünlich-gelb erscheinenden Inhalte. Nur die Farbe desselben macht sie kenntlich, von der Capillarwand ist nichts zu sehen. Die Maschen des Capillarnetzes sind von den Leberzellen ausgefüllt.

Die Serosa der Leber unserer Versuchstiere ist vollständig durchsichtig und im Leberrand ganz oder fast gefäß- und capillarlos.

Störungen im Versuchsverlauf, wie sie bei Einübung des Verfahrens zahlreich aufgetreten sind, oder kleine willkürliche Eingriffe haben uns in unseren Vorversuchen über die Art der beiden unterschiedenen Gefäße aufgeklärt. So wird bei Anheben des Leberrandes durch den Glasstab, unter Erweiterung der Capillaren, deren Inhalt nun ausgesprochen rot ist, die Strömung in den oberflächlichen, nun erweiterten Gefäßen — durch Verlangsamung — sichtbar, körnig, und führt vom Leberrand fort: es handelt sich also um Zentral- oder Lebervenen, was den Schluß erlaubt, daß die tieferen Gefäße portale sind. Die Agone eines Tieres nimmt den letzten Zweifel über die Strömungsrichtung in der Leber. Überall sieht man die

Blutkörperchen in stark erweiterter Strombahn träge dahinfliessen. Das Blut quillt aus den tief liegenden Gefäßen, den Portal- und Interlobularvenen, empor, durchläuft das Capillarnetz und strömt durch die oberflächlichen Gefäße ab. Deutlich sind nun die Quellgebiete der Zentralvenen voneinander geschieden, das Blut fließt in den Capillaren stets einer und derselben Zentralvene zu.

Damit wissen wir, daß die oberflächlichen roten Gefäße, die bis zum Leberrand reichen, abführende Venen und daß die tiefen, vor dem Leberrand endenden, hellroten, engeren Gefäße zuführende Venen sind, und zwar wechseln, wie wir schon angegeben haben, etwa gleichkalibrige zuführende und abführende Venen mit ihren Verzweigungen in Äste regelmäßig ab.

Nicht immer verlaufen im Beobachtungsfelde die großen Gefäße senkrecht zum Leberrand. Man sieht Gefäße anderen Verlaufs, selbst eine sich kreuzende Richtung der beiden unterschiedenen Äste; im ganzen wird aber die beschriebene Regelmäßigkeit im Bau der Strombahn eingehalten.

Unserer bisherigen Beschreibung hat der Leberrand der *Maus* zugrundegelegen; sie trifft aber in allen wichtigen Punkten auch für den der übrigen von uns benutzten Versuchstiere zu, so daß nur wenig anzumerken ist.

Die Leber der *Ratte* hat größere Elemente als die der Maus. Zuweilen erkennt man einen blassen, fast weißen Saum um die zuführenden Venen, das periportale Bindegewebe.

Besonders deutlich ist das periportale Bindegewebe bei im übrigen übereinstimmendem Verhalten der Strombahn in der Leber des *Kaninchens* zu sehen; als schmaler grauweißer Saum begleitet es die Portalvenen und Interlobularvenen bis zu ihrer Aufsplitterung in Capillaren. Hin und wieder sieht man neben Interlobularvenen in dem feinen weitmaschigen Capillarnetz des periportalen Bindegewebes ein hellrotes äußerst feines Gefäß, eine Leberarterie, indes so selten, daß wir ihre Beobachtung bisher nicht systematisch haben betreiben können. Die Capillaren des Kaninchens sind, als bei dem größeren Tier weiter, sehr gut zu beobachten.

Die beiden folgenden Abbildungen sollen dem Leser eine Vorstellung von unserem Beobachtungsfeld verschaffen; die 1. gibt die Gefäße (einer Kaninchenleber) getreu wieder, während die Capillaren schematisch angegeben sind; die 2. ist ein Schema der Anordnung der Gefäße, die in dieser Regelmäßigkeit nur sehr selten und nur bei der Maus verlaufen (s. Abb. 1 u. 2).

Wir sehen also in den Beobachtungsfeldern unserer Versuchstiere auf den scharfen Rand zustrebend abwechselnd und in gleichen Abständen Gefäße, die von uns, wie bemerkt, an der Stromrichtung beim sterbenden Tier mit stark verlangsamter Strömung als zu- und abführend unterschieden sind. Von diesen zweigen sich spitzwinklig in mehr oder minder regelmäßigen Abständen und miteinander abwechselnd kleinere Gefäße ab, die in das einheitliche Capillarnetz übergehen; wir werden die großen zuführenden Gefäße bis zu ihrer letzten Teilung vor dem Leberrand Portal-, die größeren abführenden Gefäße von ihrer ersten Gabelung am Leberrand an Lebervenen nennen; diese liegen, wie gesagt, näher dem Mikroskop als jene.

Die Äste der Portalvenen bezeichnen wir als Interlobularvenen, die der Lebervenen als Zentralvenen.

Ein Querschnitt durch die Leber, in der Randgegend (weiter im Inneren des Organs, als wir beobachtet haben) ist durch umstehende Abb. 3 schematisch wiedergegeben. Man erkennt den regelmäßigen Abstand und Wechsel von zu- und abführenden Gefäßen. Es sind Gefäßstrecken mit und solche ohne Äste im Querschnitt zu sehen; es ist die Läppchengrenze angegeben. Das Schematische des Bildes besteht besonders darin, daß auf die Art der Verästelung der Pfortader

und Lebervene, vermöge deren unter spitzen bis rechten Winkeln Äste verschiedener Ordnung und Richtung abgehen, keine Rücksicht genommen ist; diese Verästelung macht die Form und Anordnung der Läppchen wesentlich unregelmäßiger als es im Schema erscheint. Da aber im Rande der Leber, unserem Beobachtungsfeld, die hervorgehobene Regelmäßigkeit des Verlaufs der letzten Äste und Zweige mehr oder minder stark ausgeprägt ist, dürfte das Schema berechtigt und von Nutzen sein.

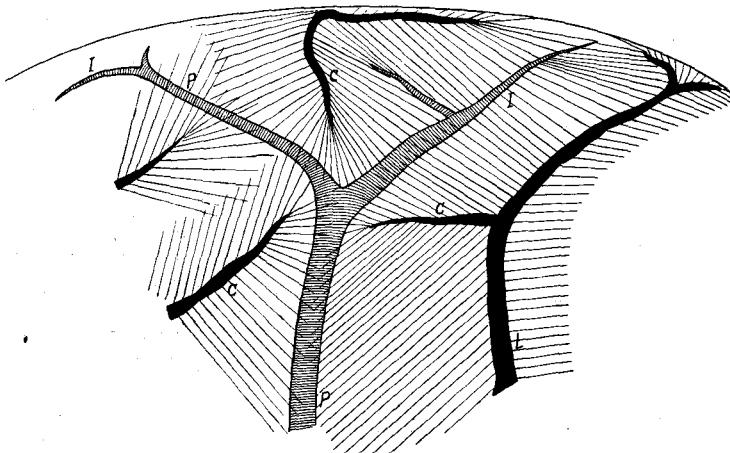


Abb. 1. P = Portalvene. I = Interlobularvene. L = Lebervene. C = Centralvene. Der Verlauf der Gefäße nach der Natur gezeichnet. Die Capillaren schematisch eingetragen (Kaninchen).

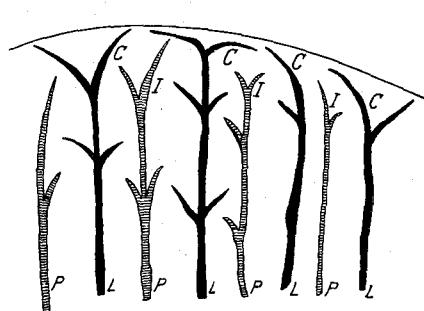


Abb. 2. P = Portalvene. I = Interlobularvene. L = Lebervene. C = Centralvene.

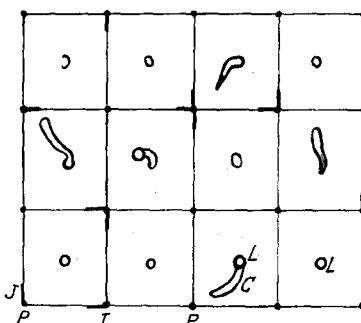


Abb. 3. P = Portalvene. I = Interlobularvene. L = Lebervene. C = Centralvene.

Wir haben uns im Vorhergehenden, wie schon die Bezeichnung Zentralvene zeigt, der verbreiteten Lehre vom Kiernanschen Leberläppchen (aus dem Jahre 1833) angeschlossen, die, wie bekannt, wiederholtem Widerspruch begegnet ist. Wir vermeiden es, uns auf die Frage, welche Läppchenkonstruktion — nur um eine solche kann es sich handeln — die zweckmäßigste ist, zu äußern und werden im Folgenden, vom Standpunkte des „klassischen“ Leberläppchens aus, diejenigen Capillaren, die, aus den Interlobularvenen entspringend, (ungefähr) die Hälfte des Weges zu den Zentralvenen (und den sich herzwärts anschließenden Abschnitten der Lebervenen (den sog. Schaltstücken der neuesten Literatur) zurück-

legen, peripherische Capillaren, die Capillarstrecken der 2. Hälfte des Weges zentrale Capillaren nennen. Wir werden demgemäß auch von der peripherischen und der zentralen (Capillar-) Zone des Läppchens sprechen.

Der Leberrand zeigt, wie eben erwähnt, in besonders klarer Weise die regelmäßige Abwechslung zwischen den Gefäßen der Leber. Als eine Eigentümlichkeit des Randes, aber auch der übrigen Oberfläche der Leber, sind die bereits beschriebenen Bogenbildungen der Zentralvenen zu betrachten. Im übrigen brauchen wir auf das besondere Verhalten des Randes nicht einzugehen, da sie für unsere Untersuchungen ohne Belang sind und überdies einen wesentlichen Unterschied zwischen Rand (Oberfläche) und Innerem des Organes nicht begründen.

Haben wir bisher unser Verfahren geschildert und über unser Beobachtungsfeld unterrichtet, so müssen wir unter Ergänzung unserer Beobachtungen an Strombahn und Leberparenchym gleichzeitig der *Grenzen der Leistungsfähigkeit unserer Methode* gedenken; Grenzen, die bestehen bleiben, auch wenn die oben berührten Schwierigkeiten der Beobachtung und Zwischenfälle, die sich störend bemerkbar machen, ganz oder nahezu wegfallen.

Wir sind nicht in der Lage gewesen, Messungen der Gefäßweite oder der Weite der Capillaren auszuführen; das verbietet schon die unaufhörliche Bewegung der Leber. Es sind daher nur grobe Änderungen der Weite, die wir im Folgenden beschreiben können.

Zur Beurteilung der Geschwindigkeit des Blutes und ihrer Änderungen ist folgendes zu bemerken.

In einem geringen oder mittleren Grade der Weite der Strombahn ist die Bewegung der Blutkörperchen in den Gefäßen und Capillaren auch in der Leber so schnell, daß das strömende Blut — wie in anderen besser beobachtbaren Organen des Körpers — unter dem Mikroskope homogen erscheint (während die Bewegung der Blutkörperchen bekanntlich in Wirklichkeit wesentlich langsamer vor sich geht, langsamer als die des großen Zeigers einer Taschenuhr); das Capillarblut hat dann bei der angewandten Beleuchtung eine grünlichgelbe, bei etwas weiterer, sich einem mittleren Grade der Weite annähernder Strombahn eine blaßrote Farbe; wird das Capillarblut mehr oder minder stark rot, ein Farbumschlag, den wir nur bei gleichzeitiger *Erweiterung* der Capillaren haben eintragen sehen, so fließt es langsam bis verlangsamt, wie die Erfahrungen in günstigeren Objekten unzweideutig lehren und wie daraus hervorgeht, daß Staseblut stets dunkelrot ist. Da wir eine unanfechtbare Ursache der Verlangsamung in einer Verengerung der zuführenden Gefäße (oder Capillaren) feststellen konnten, ist dieser Schluß auf Verlangsamung zwingend; sein höchster Grad, die Stase in erweiterter Capillarbahn, ist dementsprechend aus dem Verschluß des zuführenden Teiles der Strombahn gefolgt und überdies durch den sehr auffallenden höchsten Grad der dunklen Röte und Homogenität des Inhaltes gerechtfertigt worden; in manchen Fällen bewiesen (plasmagefüllte) Lücken zwischen homogenen Klümpchen von roten Blutkörperchen, die in Ruhe verharrten, das Bestehen der Stase. Vor dem — nicht rasch erfolgenden — Übergang der stärksten Verlangsamung in rote Stase haben wir zudem die körnige oder klumpige Beschaffenheit des Blutes, d. h. das Sichabheben der einzelnen roten Blutkörperchen oder Ballen solcher vom Plasma, wie es bei erweiterter Strombahn allein starke oder stärkste Verlangsamung mit sich bringt, direkt beobachtet; ein Merkmal, das als „körnige Strömung“ schon bei geringen Graden der Verlangsamung des Capillarstromes

im Blut der *abführenden* Venen erscheint, die im übrigen einen schwächer oder stärker rot gefärbten Inhalt, je nach seiner Geschwindigkeit, besitzen.

Haben wir so mitgeteilt, wie wir dazu gelangt sind, die Geschwindigkeit des Blutes in enger und mittelweiter, weiter und erweiterter Strombahn zu beurteilen, so bleibt nun noch der Bewegung des Blutes in ausgesprochen verengter Strombahn zu gedenken.

In enger Strombahn ist sie, wie bemerkt, so schnell, daß der Blutstrom homogen und blaßgelb bis blaßrot aussieht. Der verengte Zustand, der im Verschluß übergehen kann, der die Strombahn entleert, muß bei dem Grade, der einer Reihe von Blutkörperchen das Durchkommen knapp erlaubt, zu einer Verlangsamung ihrer Bewegung — infolge der mechanischen Hemmung — führen; begreiflicherweise ist derart verlangsamt bewegtes Blut nicht rot, da wir es nur mit einzelnen hintereinander gereihten, fast farblos erscheinenden Blutkörperchen, zwischen denen dazu bei Steigerung der Enge Plasmalücken auftreten, zu tun haben. Stellt sich der Verschluß ein, so ist jegliche Blutfarbe völlig ausgewischt; man sieht nur das Leberparenchym in seinem jeweiligen Zustande. Die Pfortaderäste liegen, wie erwähnt, tief, überdeckt von einer dünnen Schicht Capillaren und Leberparenchyms; dieser Schleier, den sie somit tragen, hat es verhindert, zwischen stärkster Verengerung und völligem Verschluß direkt zu unterscheiden. Wir werden von Verschluß dieser Gefäße nur dann sprechen, wenn sie unsichtbar geworden waren oder, bei einem hohen Grade von Durchsichtigkeit des Leberparenchyms, von ihnen nur ein feinster weißer Strich, die kontrahierte Gefäßwand zu sehen war.

Es hat sich aus diesen Ausführungen ergeben, daß die Geschwindigkeit des Blutstromes nur zum kleinen Teil unmittelbar zu beurteilen und daß man im übrigen auf Schlußangewiesen ist. Kleine Änderungen der Geschwindigkeit sind mit unserer Methode überhaupt nicht festzustellen.

Wie eingangs bemerkt, werden Mitteilungen über Weite der Strombahn und Geschwindigkeit des Blutes im Folgenden im Vordergrunde stehen. Inwieweit es unser Verfahren zuläßt, ein Urteil über die *Leberzellen*, insbesondere ihren Glykogen-, Fett- und Eiweißgehalt zu gewinnen, werden wir im Folgenden an der jeweiligen Stelle angeben. Hier sei nur bemerkt, daß die mikroskopische Beobachtung der Leber des lebenden Tieres nur die Anwesenheit oder Abwesenheit größerer Mengen dieser Stoffe festzustellen gestattet. Die Kontrolle an Schnittpräparaten der Leber des getöteten Tieres und von zu Lebzeiten exzidierten Proben ist daher unerlässlich und von uns sehr ausgiebig geübt worden.

Der Ausbau der Methode und das Erlernen des Beobachtens haben eine große Zahl von Versuchen gefordert. Die Zahl der zu diesem Zwecke verwendeten Tiere beläuft sich auf rund 50 meist graue Mäuse, die langdauernden Versuchen unterworfen worden sind.

Hier von abgesehen, liegen unseren im Folgenden mitzuteilenden Beobachtungen und Ergebnissen Experimente an 300 Tieren zugrunde. Je nach der Eignung für die einzelnen Versuchsreihen haben wir weiße Mäuse, weiße Ratten und junge, nicht über 1000 g schwere Kaninchen verwandt. Über die Hälfte der Versuchstiere sind weiße Ratten gewesen; in dem kleineren Teil sind etwa gleichviel weiße Mäuse und Kaninchen enthalten.

Es sei schließlich noch bemerkt, daß den Ergebnissen jeder Versuchsreihe eine größere Anzahl übereinstimmend ausgefallener, *störungsfrei* verlaufener Versuche zugrunde liegt, als im folgenden angeführt werden soll. Die Beobachtungen sind stets mindestens von 2 Beobachtern durchgeführt worden; ihre Dauer haben wir nach der in den unberücksichtigt gebliebenen Vorversuchen erlangten Übung auf wenige Minuten beschränken können und dadurch Narkoseschäden und andere

Störungen, wie sie bei langer Dauer der Versuche entstehen können, vermieden. In der gleichen Absicht haben wir, wo es galt, langwierige Vorgänge kennen zu lernen, nach kurzer Beobachtung die Bauchhöhle zugenäht und den Versuch ein- oder mehrere Male am selben Tier wiederholt.

B. Einleitender Teil:

Versuche mit örtlicher Beeinflussung der Leberstrombahn. Die Adrenalinwirkung.

Wir halten es für zweckmäßig, mit der Minderzahl unserer Versuche zu beginnen, in der wir den kleinen zu beobachtenden Teil der Leber (des Leberrandes) Einwirkungen ausgesetzt haben; ihre Wirkungen werden wir beschreiben und daraus dann die nächsten Folgerungen ziehen. Auf diese Weise gedenken wir den Grund zu legen, auf dem wir im Hauptteil unserer Abhandlung an der Hand von Versuchen, in denen die ganze Leber beeinflußt war, zu einem Verständnis der Ergebnisse gelangen wollen.

Da sich unter den örtlich angewandten Mitteln das Adrenalin befindet und wir uns seiner unter intravenöser Verabfolgung im weiteren Verlauf häufig zu einem bestimmten Zwecke bedienen werden, wird, um die Kenntnisse von seiner Einwirkung auf die Leberstrombahn zu vervollständigen, der Wirkung des Mittels auch vom Blute aus gedacht werden.

1. Die Wirkung örtlicher mechanischer Beeinflussung.

Wir unterscheiden zwischen mechanischer Beeinflussung der Leberstrombahn an Stellen, wo sich nur Capillaren befinden und nur diese betroffen werden, und an solchen, in denen außerdem auf die Gefäße, zuführende oder abführende, eingewirkt wird.

a) Capillargebiet.

Mit dem stumpfen Ende einer Schweinsborste (einer Kleiderbürste) oder der Spitze eines angefeuchteten, feinhaarigen Pinsels haben wir auf Bruchteile einer Sekunde unter dem Mikroskop mit Anwendung eines *leichten Druckes* einen Punkt der Leberoberfläche berührt oder einen Strich über sie gezogen.

Im auffallenden Licht sieht man im 1. Falle eine flache Delle, im anderen Falle eine seichte Furche auftreten, wobei die Maße sowohl der Delle als der Furche die des drückenden Gegenstandes übertreffen. Solange die Borste die Leberserosa eindrückt, erbläßt ein Bezirk, der über den Rand der Delle oder Furche hinausgeht. Wird die Borste aufgehoben, verschwinden sofort Delle und Furche. Man erkennt im auffallenden Lichte, daß aus dem blassen Bezirk ein tiefroter Kreis oder Strich hervorgegangen ist, der zwar schmäler ist als der blassen Strich, aber breiter als die Borstenspitze, und nach wenigen, höchstens 30 Sek. verschwindet.

Im durchfallenden Lichte erweist sich der blassen Bezirk als ein Gebiet vollständig verschlossener Capillaren. Der rote Kreis oder Strich entspricht stark erweiterten dunkelroten, somit langsam durchströmten Capillaren; nach etwa 30—60 Sek. kehrt die ursprüngliche Weite und Geschwindigkeit des Inhaltes zurück.

Bei *Verstärkung des Borstendruckes* erzielt man im Grunde und in dem Rande der gesetzten Delle einen vollständigen Verschluß der Capillaren. Im mittleren

Teil der Delle entsteht kurz nach Entfernung der Borste ein umschriebener Bezirk mit stark erweiterten Capillaren, in denen das Blut in Stase tritt. Unmittelbar vorher können rote Blutkörperchen austreten und eine Ekchymose bilden. In der Umgebung stellen die verschlossen gebliebenen Capillaren einen anämischen Hof dar. Die Dauer dieser Reaktion ist auf Stunden zu veranschlagen.

Genau in der gleichen Weisewickelt sich die Reaktion der Strombahn ab, wenn man mit stärkerem Druck der Borste einen Strich über die Leberoberfläche führt. Solange die Borste die Serosa und das Lebergewebe niederdrückt und wenige Sekunden darüber hinaus, verschließen sich die Capillaren in einem Bezirk, der um ein Vielfaches die Breite der Borste, um ein Deutliches die der Furche nach beiden Seiten übertrifft. Noch ehe die Borste am Leberrand angelangt ist, wird bereits an der zuerst betroffenen Stelle die Anämie durch eine starke Capillarerweiterung verdrängt. Sie gewinnt schnell im Verlauf des Striches Raum, wobei jedoch einzelne Capillarstrecken verschlossen bleiben. In den erweiterten verlangsamt durchströmten Capillaren entwickelt sich in wenigen Augenblicken Stase, so daß diese Stasecapillaren, vielfach durch die anämischen Bezirke unterbrochen, die Spur des Striches kennzeichnen. Mikroskopisch, im auffallenden Lichte betrachtet: ein dunkelroter Strich, der mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde bestehen bleibt. Mit unbewaffnetem Auge betrachtet, unterscheidet sich dieser Reaktionsverlauf nicht von der Reaktion nach einem schwachen Druck; die Einzelheiten, insbesondere die Stasecapillaren sind nur mit dem Mikroskop zu erkennen.

Bringt man in diesem Stadium *Suprarenin 1 : 10 000* auf die Leber, so bleibt die Stase in den erweiterten Capillaren unverändert bestehen, indes in der gleichfalls berieselten nächsten Umgebung, außerhalb des blassen Hofs, sich Capillaren, Interlobularvenen und Zentralvenen verschließen, Portal- und Lebervenen verengen, in einer Weise, wie wir es an späterer Stelle bei Besprechung der Adrenalinversuche kennen lernen werden.

Entblutet man eine solche Leber durch Eröffnung des Herzens, so erblaßt die gesamte Leber mit Ausnahme der Bezirke mit Stasecapillaren. Wir betrachten die beiden letzten Versuche als Bestätigung dafür, daß in den erweiterten Capillaren in der Tat Stase bestanden hat.

Bei Anbringung des Druckes war die Berührung der Gefäße geflissentlich vermieden und eine Veränderung ihres Lumens niemals beobachtet worden. Wir haben es also mit einer *selbständig auftretenden Reaktion der Capillaren* zu tun, und zwar können wir als *Erstwirkung* eine Anämie unterscheiden, die räumlich und, sofern der Druck stärker ausfällt, zeitlich Ausdehnung und Zeit der mechanischen Einwirkung um ein geringes übertrifft. Als *Zweitwirkung* haben wir eine starke, schnell vorübergehende Capillarerweiterung durch leichten Druck, Blutung aus oder Stase von langer Dauer in erweiterten Capillaren im Zentrum der Wirkung durch starken Druck erhalten.

Wir wenden uns zu den Ergebnissen von Versuchen, in denen die unmittelbare mechanische Beeinflussung an

b)

den Gefäßen angebracht wurde. Wir schicken voraus, daß bei direkter mechanischer Beeinflussung der Gefäße beiderlei Art stets die darüber liegende Schicht der Capillaren mit betroffen wird. Sie reagierten stets in der oben angegebenen Weise. Die tiefe Lage der Portalvenen macht es häufig unmöglich, schwache und starke Einwirkungen mit genügender Schärfe auseinander zu halten.

Die direkte mechanische Beeinflussung der Gefäße vollzogen wir mit dem spitzen oder etwas abgestumpften Ende von Stecknadeln unter mikroskopischer Beobachtung (Abb. 4).

Wirkt die Nadel in Bruchteilen einer Sekunde mit *mittelstarkem Druck**), im Schema bei *a*, auf eine *Interlobularvene* ein, so verengt oder verschließt sie sich sofort in ganzer Länge. Eine mit ihr eine Gabel bildende benachbarte *Interlobularvene* und eine Strecke der *Portalvene* verengen oder verschließen sich mit. Zu gleicher Zeit verengen oder verschließen sich, je nach der Reizstärke, die *Capillaren*, die zwischen ihr und der benachbarten *Zentralvene* liegen (im Schema schraffiert). Selten beschränkt sich die Wirkung auf die an einer Seite der *Interlobularvene* gelegenen *Capillaren*. Die zugeordneten *Zentralvenen* können sich mäßig verengen. Nach wenigen Minuten kehrt der Ausgangszustand zurück; und zwar so, daß die *Interlobularvene* zunächst allein, und erst nach einem Zeitraum von mehreren Sekunden die *Capillargebiete* und *Zentralvenen* ihre Ausgangsweite zurückgewinnen.

Starker Druck mit der Nadelspitze auf eine *Portalvene* am Abgang einer *Interlobularvene* im Schema bei *b* bewirkt augenblicklichen Verschluß der *Interlobularvene* und des von ihr versorgten *Capillargebietes*; auch die *Portalvene* verschließt sich an der Berührungsstelle und verengt sich in ihrem weiteren Verlauf bis zum Leberrande; desgleichen verengen oder verschließen sich stromabwärts entspringende *Interlobularvenen* und die zugehörigen *Capillaren*. Darauf geht der Verschluß der genannten Gefäßstrecken in eine Verengerung über. Schon nach wenigen Sekunden tritt an Stelle der Verengerung eine deutliche Erweiterung und zwar erst der *Capillaren*, dann der *Interlobularvenen*, schließlich der *Portalvene*. In diesem erweiterten Strombahngebiet ist die Strömung verlangsamt, was in der *Portalvene* ohne weiteres sichtbar und aus der dunkelroten Blutfarbe für die *Interlobularvenen* und *Capillaren* mit Sicherheit zu erschließen ist. Adrenalin ist zu dieser Zeit nicht imstande, im Bereich der erweiterten Strombahn eine Verengerung zu bewirken, wie es das in der weiteren Umgebung tut.

Die Versuche lehren, daß die *Interlobularvenen* und *Portalvenen* nach mechanischer Beeinflussung von mittlerer Stärke sich vollständig oder streckenweise verengen oder verschließen.

An der Berührungsstelle, also im Zentrum der Wirkung kann bei starker Reizung eine kurze Gefäßstrecke, ein Segment, für sich allein stärker als die übrigen Abschnitte des Gefäßes reagieren, nämlich sich auf kurze Zeit verschließen.

Die Verengerung der Gefäße — Erstwirkung — nach mechanischer Reizung fällt zeitlich zusammen mit der Verengerung oder dem Verschluß der ihnen zugeordneten *Capillargebiete*. Die Stärke des angewandten Druckes entscheidet über die Zweitwirkung. Nach mittelstarkem Druck kehrt der Ausgangspunkt zurück; nach stärkerem Druck folgt der Anämie ein Zustand der betroffenen Strombahn, in dem sie erweitert und verlangsamt durchströmt ist.

Wir wenden uns zu der Wirkung, die wir nach mechanischer Beeinflussung an *Zentral-* und *Lebervenen* gesehen haben (Abb. 5).

Mittelstarker Druck mit der Nadelspitze, im Schema bei *a*, auf eine *Zentralvene* erzeugt eine Verengerung oder Verschluß des leberrandwärts gelegenen Teiles

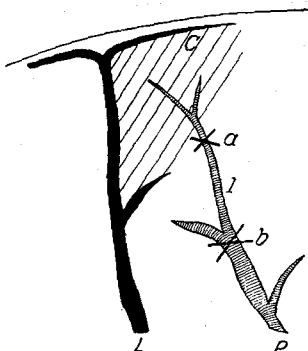


Abb. 4. *P* = Portalvene. *I* = Interlobularvene. *L* = Lebervene. *C* = Zentralvene. *a*, *b* = Druckstellen.

*) „Mittelstark“: im Vergleich zu der schwachen Form der Capillarreizung.

der Zentralvene, Verschluß der in diese Strecke mündenden Capillaren und Verengerung eines kurzen Abschnittes der zugehörigen Interlobularvene. Häufig reagiert nur eine Seite des Capillargebietes. Hiluswärts erreicht die mäßige Verengerung der Zentralvene selten den ersten Gabelpunkt. Nach wenigen Minuten kehrt dieser Zustand und zwar schneller als nach Reizung der Interlobularvenen zum Ausgangszustand zurück.

Es gelingt im übrigen — infolge der besseren Zugänglichkeit der Zentralvenen — den punkt- und strichförmigen Druck auf und entlang diesen Gefäßen so abzuschwächen, daß nur kurze und leichte Verengerung der Vene erfolgt, sogar ohne Mitreagieren einmündender Capillaren.

Starker Nadeldruck ruft Verengerung der ganzen Zentralvene hervor, die sich an der Druckstelle zur taillenförmigen Einschnürung steigert. Dabei entsteht nach dem Leberrand zu stärkste Erweiterung der Zentralvene und einmündenden Capillaren, beiderseits gleichzeitig oder in kurzen Abstand hintereinander. Die ver-

langsame Blutströmung geht in Stase über; die Portalvenen sind durch Verschluß der Sicht entzogen.

Handelt es sich um eine *Lebervene*, so führt starker Druck mit der Nadelspitze (im Schema bei b) zu kurzem Verschluß des beeinflußten kurzen Segmentes der Lebervene. Die hier einmündende Zentralvene und ihr Capillargebiet erweitern sich stark und zeigen verlangsamte Strömung, ohne daß eine Verengerung vorzugehen braucht. Im weiteren Verlauf geht der Verschluß des (kurzen) Segmentes der Lebervene in eine starke Verengerung über; vor dieser Einschnürung erweitert sich die Lebervene, ihre Strömung wird hier stark verlangsamt. Wiederum 10 Min. später ist bis auf die Einschnürung in der

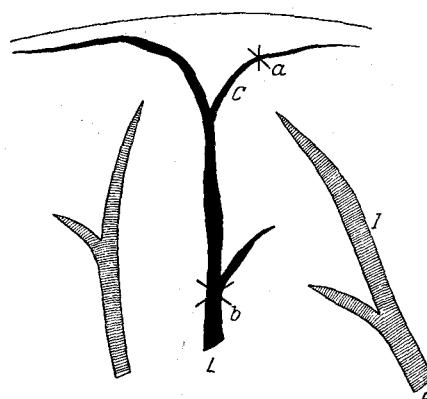


Abb. 5. *P* = Portalvene. *I* = Interlobularvene. *L* = Lebervene. *C* = Centralvene. *a*, *b* = Druckstellen.

Lebervene der Ausgangszustand in Weite und Geschwindigkeit wiederhergestellt. Der Einschnürungsring ist erst nach 1 Stunde restlos verschwunden.

Wir sehen also im großen und ganzen bei Zentral- und Lebervenen einen gleichen Ablauf der Versuche wie an den portalen Gefäßen. Der Unterschied besteht in der geringeren mechanischen Beeinflußbarkeit der Zentralvenen und Lebervenen; sie ist an ihnen geringer, obwohl sie näher der gedrückten Oberfläche liegen als die portalen Venen. Und zwar äußert sie sich einmal darin, daß bei Anbringen auch starken Druckes auf die Portalvene die Zentralvenen gering und nur auf kurze Strecken mitreagieren, während starker Druck in dem Bereich der Zentralvene gesetzt an den zugehörigen Portalvenen lebhafte Reaktionen auslöst. Die Ausbreitung der Wirkung bei wachsender Kaliberstärke fällt an den Lebervenen viel schwächer aus als an den portalen Gefäßen.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß die umschriebene direkte mechanische Beeinflussung der Capillaren oder Gefäße der Leber

nicht nur da, wo sie angebracht wird, wirkt, sondern darüber hinaus; insbesondere überschreitet die Wirkung an den Gefäßen, sowohl herzwärts als leberpfortenwärts die mechanisch beeinflußte Strecke sehr bedeutend. Wir müssen daher dem Drucke ein *indirekte* Wirkung zuschreiben, die auch da zustande kommen muß, wo er direkt, nämlich blutverdrängend wirkt, wie das während seiner kurzen Einwirkung am unmittelbaren Orte desselben der Fall ist. Es liegt also eine Fortpflanzung der mechanischen Beeinflussung im Gewebe zugrunde, die im nicht gedrückten Teile desselben zur Geltung kommt. Im capillären Teil der Strombahn vollzieht sie sich unsystematisch, d. h. in Abhängigkeit von der Richtung und Breite des willkürlich geführten drückenden Instrumentes; an den Gefäßen systematisch, nämlich an Segmenten derselben oder an ganzen Ästen und unberührt gewesenen Nachbarästen mit den zugehörigen Capillaren; hierauf kommen wir erst später in größerem Zusammenhange zu sprechen.

Unsere Versuche haben weiter gezeigt, daß die Wirkung des Druckes die Zeit seiner Anwendung überdauern kann und zwar in Bezug sowohl auf das, was wir als Erstwirkung bezeichnet haben, als besonders auf die Zweitwirkung. Auch diese Eigentümlichkeit ist nicht direkt-mechanisch zu verstehen; denn die Delle oder Furche verschwindet sofort und die gedrückten Gefäße und Capillaren müßten damit ihre ursprüngliche Weite wieder annehmen, wäre nicht etwas anderes, indirekt wirkendes im Spiele.

Dasselbe ergibt sich, wenn wir die Wirkungsweise des Druckes erwägen. Die Erstwirkung desselben besteht in den Capillaren in Verschluß, die Zweitwirkung in Erweiterung derselben, die aus dem Verschluß rasch hervorgeht; in diesem 2. Akte fließt das Blut in den erweiterten Capillaren verlangsamt, kann in Stase geraten, kann vor ihrem Eintritt rote Blutkörperchen austreten lassen. Diesen und anderen sich abspielenden Vorgängen, wie sie die genauere Untersuchung feststellt und später erörtert werden soll, kann nicht nur die direkte mechanische Wirkung des Druckes auf die Strombahn zugrundeliegen; es muß ein indirekt zur Geltung kommender Einfluß des kurzen Druckes herangezogen werden.

Was die Gefäße angeht, so macht ihr Verhalten denselben Schluß unabweislich. Aus einer lediglich direkt wirkenden mechanischen Einwirkung ist nicht abzuleiten, daß nach der in Verschluß bestehenden Erstwirkung auf die Portalvenen die nach genügend starkem Grade des Druckes sich anschließende Erweiterung in der Reihenfolge Capillaren, Interlobularvenen, größere portale Venen zustandekommt, daß sich also die, die wir gesehen haben, direkt-mechanisch unverständliche sekundäre Erweiterung nicht gleichzeitig im ganzen Stromgebiet einstellt, sondern an den Capillaren zuerst. Nicht minder unverständlich

ist in mechanistischer Betrachtungsweise, daß auf Druck die näher der Oberfläche gelegenen Lebervenen in der angegebenen Weise schwächer reagieren als die tiefer liegenden Portalvenen; vollends, daß mit starker Erweiterung der Zentralvenen und Capillaren, wie sie stärkerer Druck auf jene zur Folge hat, die Portalvene sich verschließt, statt durch Stauung des Blutes erweitert zu werden.

Druck wirkt somit zwar während seiner Einwirkung direkt-mechanisch, aber was sich *während und nach* seiner Aufhebung vollzieht, ist eine verwinkelte Kombination von Vorgängen, die indirekt zustandekommen. Ist dies das erste Ergebnis unserer Erwägungen, so ist die nächste Aufgabe, den indirekten Charakter der Wirkung näher zu kennzeichnen.

Gehen wir dazu vom Bau der Lebervenchen und Läppchenkapillaren aus, so bestehen jene aus Endothelzellen und Bindegewebsfasern, diese aus Capillarzellen, der Fortsetzung des Endothels; andere zellige Elemente fehlen im Leberläppchen. Es gelingt nicht, die hervorgehobenen Erst- und Zweitwirkungen auf dem Boden der Annahme zu erklären, daß der Druck an den genannten Zellen angreift. Wir brauchen das nicht im einzelnen anzuführen und dürfen uns darauf beschränken, festzustellen, daß keine Kenntnisse über die Wirkung direkter und mechanischer Beeinflussung *bindegewebiger* Zellen, um die es sich handelt, vorliegen, die eine Fortpflanzung, Ausbreitung der Beeinflussung in die Nachbarschaft, das Auftreten von Verengerung und Erweiterung der von ihnen begrenzten Röhren, den Übergang des einen Zustandes in den anderen, das verschiedene Reagieren an verschiedenen Orten des Läppchens erklären würden. Die interlobulären Pfortaderästchen enthalten in ihrer Wand auch glatte Muskelfasern; denken wir sie uns ohne Nervensystem, nehmen wir also an, daß sie der Druck unmittelbar beeinflußt, so würde die Ausbreitung der Verengerung oder des Verschlusses weit über die Grenzen der mechanischen Einwirkung hinaus mit der an den Gefäßen experimentell gut begründeten Erfahrung im Widerspruch stehen, daß ihres Nervensystems — soweit wie möglich — beraubte Gefäße nur lokal reagieren; für die Ausbreitung der Wirkung ist das *Nervensystem* notwendig.

Werden wir so zur Berücksichtigung des *Strombahnnervensystems* geleitet, so ist es nicht nur berechtigt, sondern auch geboten, zu prüfen, ob das Angreifen des Druckes an ihm, seine *mechanische Reizung* zu einer Erklärung des Beobachteten verhilft. Wir dürfen auf Grund der zahlreichen Mitteilungen experimentellen und histologischen Inhaltes das Strombahnnervensystem der Leber als nachgewiesen bezeichnen*) und

*) Eine ausführliche Darstellung des Standes der Kenntnisse von der Innervation der Leber mußte zurückgezogen werden, um dem Wunsch des Herrn Herausgebers, die Abhandlung gekürzt zu sehen, nachzukommen. Sie steht jedem, der

sprechen demgemäß von mechanischer *Reizung* desselben, da es nicht zweifelhaft ist, daß mechanische Einflüsse als Reize wie das Nervensystem überhaupt, so im speziellen das der Strombahn zu beeinflussen vermögen.

Auf diesem Boden erklärt sich zunächst die Fortpflanzung der Wirkung aus der Grundeigentümlichkeit des Nervensystems, auch desjenigen der Gefäße, zu *leiten* und zu dieser Leitung direkt oder indirekt (reflektorisch) veranlaßt zu werden. Es erklärt sich daraus auch die Verengerung und Erweiterung, die wir beobachtet haben, da es zweierlei Strombahnnerven gibt, deren Reizung bei den einen unmittelbare Verengerung, bei den anderen unmittelbare Erweiterung zur Folge hat. Sie erklärt auch bis zu einem gewissen Grade, daß in unseren Versuchen *schwache* Reizung Verengerung, *starke* Erweiterung erzeugt hat; verfügt doch die Physiopathologie über Kenntnisse, daß schwächere Reizung die Constrictoren erregt und daß, nachdem sie unerregbar geworden, die Dilatatoren erregbar bleiben.

Weiter möchten wir an dieser Stelle nicht gehen, da in der folgenden Darstellung, die sich mit der Wirkung amechanischer Reize beschäftigt, die bisher kurz angeführten Änderungen der Weite und Geschwindigkeit in mannigfachen Formen immer wiederkehren werden, so daß, nachdem der Nachweis der Übereinstimmung der Wirkung aller Reize geführt sein wird, sich später Gelegenheit finden wird, im Zusammenhange auf Ablauf und Entstehungsweise der durch die *sämtlichen* von uns angewandten Reize hervorgerufenen Kreislaufsstörungen in der Leber erklärend zurückzukommen.

2. Die Wirkung des Adrenalins und anderer Reize auf die Leberstrombahn.

Wir beginnen mit der Wirkung des *Adrenalins*, zunächst der des *lokal* angewandten.

Wir haben kurze Zeit, etwa 1 Min., die Berieselungsflüssigkeit ausgeschaltet und an ihrer Stelle in schneller Tropfenfolge *Adrenalin 1 : 10 000* über das Beobachtungsfeld einer *Maus* laufen lassen; die Verdünnung des Adrenalins haben wir aus dem Höchsten Fabrikat durch entsprechenden Zusatz körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung kurz vor dem Gebrauch hergestellt. Bei der Berieselung haben wir die Umgebung durch Abdecken mit Zellstoff und Guttaperchapapier so gut wie irgend möglich vor dem Eindringen des Adrenalins in die freie Bauchhöhle geschützt und auch, wie gelegentliche Kontrolle ergeben hat, verhindert, daß Adrenalin die Nachbarschaft des berieselten Leberteils beeinflußte. Auch eine nachweisbare Allgemeinwirkung des Adrenalins ist auf diese Weise verhütet

darum ersucht, in Abschrift zur Verfügung. Wir verweisen auch auf das Literaturverzeichnis am Schluß, in dem die wichtigsten Mitteilungen aufgezählt sind; es geht aus ihnen hervor, 1. daß die Innervation der Leberzellen noch nicht sicher gestellt ist, 2. daß die Existenz der Constrictoren bewiesen, die der Dilatoren weiter zu stützen ist, 3. daß intralobuläre Nerven — Capillarnerven — nachgewiesen sind.

worden, und dadurch, daß die lokale Wirkung die Resorption beeinträchtigt oder aufhebt.

Am Ende dieser Minute erkennt man eine starke Blässe des berieselten Gebiets. Die Capillaren sind verschlossen, ebenso die Interlobularvenen und Zentralvenen. Auch die Portalvenen sind verschlossen; fadenförmige Schatten kennzeichnen ihren Verlauf. Die Lebervenen sind äußerst stark verengt. Die Kontraktion der Strombahn hält 1—3—5 Min. an. Sie kann dann zum Ausgangszustand zurückkehren, hinterläßt jedoch meist — als schwache Zweitwirkung — auf etwa 5 Min. eine sehr leichte mit verlangsamter Strömung einhergehende Erweiterung der Strombahn.

Wenn wir diesen Ablauf der Reaktion als den häufigsten für den *typischen* erklären, so haben wir folgende Formen des Abweichens vom Typus beobachtet, die sich im zweiten Teil der Wirkung bemerkbar machen.

Bei der ersten Art des *atypischen* Verlaufs entsteht in der 2. Phase der Wirkung unmittelbar unter der Leberoberfläche eine starke Erweiterung der Capillaren; Interlobular- und Zentralvenen; das Blut in diesen Teilen der Strombahn ist dunkelrot und seine offenbar verlangsame Bewegung geht nach wenigen Sekunden in Stase über. In diesem Zustand sind die Portalvenen noch stark verengt oder verschlossen, indes die Lebervenen ihre ursprüngliche Weite wiedererlangt haben. Das Blut in ihnen ist dunkelrot, sieht körnig aus und strömt also verlangsamt. Dabei erlischt in den Lebervenen die Strömung niemals, auch nicht, wenn sie im Zentrum der Wirkung liegen; wir schließen daraus, daß von der Stase nur oberflächliche Capillaren ergriffen werden und daß aus tieferen Leberabschnitten das Blut durch die Lebervenen abströmt. Erneut Adrenalin in diesem Augenblick auf die Leber gebracht, ruft im tieferen Teil des Versuchsfeldes von neuem die Verengerung und den Verschluß hervor, verändert jedoch nichts an den Capillaren, deren Blut sich in Stase befindet. Sie heben sich jetzt auf blassem Grund durch ihren dunkelroten und homogenen Inhalt deutlich ab. Innerhalb einer knappen $\frac{1}{2}$ Stunde löst sich die Stase.

Die zweite Form der *atypischen Reaktion* ist in einer Reihe von Versuchen folgendermaßen verlaufen. Es erweitern sich nach der wenigen Minuten anhaltenden allgemeinen Blässe zunächst nur die Interlobularvenen und die ihnen zunächst gelegenen Capillaren auf etwa die Hälfte bis $\frac{2}{3}$ der Gesamtstrecke, während die Capillaren und die Zentralvenen noch wenige Minuten im Zustand des Verschlusses verharren. Die Lebervenen sind zu dieser Zeit meist erweitert. In den erweiterten Teilen der Strombahn ist das Blut dunkelrot gefärbt und steht still. Dies eindrucksvolle Bild einer *im Capillargebiet der Läppchen sich zonenweise vollziehenden Reaktion* verschwindet nach wenigen Minuten, um allgemeiner Erweiterung der Capillaren und Stase in ihnen Platz zu machen. Oder aber es stellt sich aus diesem Zustand über allgemeine Erweiterung und Verlangsamung der Ausgangszustand wieder her.

Der Typus der Reaktion der Strombahn einer *Rattenleber* nach lokal aufgetropftem Adrenalin 1 : 10 000 besteht in einem am Schluß oder während der Berieselung (1 Min.) mit einem Schlag auftrittenden Verschluß der Interlobularvenen und der Capillaren. Zu gleicher Zeit verengen sich die Portalvenen sehr stark, weniger stark die Zentralvenen, am schwächsten die Lebervenen. In den Lebervenen besteht verlangsame Strömung, die meist unmittelbar als solche erkennbar ist und sonst aus dem tiefen Rot der Blutsäule erschlossen werden muß; dieser Zustand hält bei der Ratte etwa 3 Min. an. Nach Ablauf dieser Zeit erweitert sich die Strombahn zunächst zu normaler Weite und alsbald darüber hinaus zu einer leichten Erweiterung auf wenige Minuten. Die Farbe des Blutes ist jetzt dunkler als vor dem Versuch, die Strömung verlangsamt. Schließlich

kehren die Weite der Strombahn und die Geschwindigkeit der Strömung zum Ausgangszustand zurück. Auch bei der Ratte erzeugt die Adrenalinberieselung zuweilen Stase im Gebiet der Capillaren, genau in derselben Weise wie bei der Maus. Diese Stase ist leicht durch erneute Adrenalinberieselung zu verdeutlichen, indem die erweiterten Capillaren sich nicht zum 2. Male verengen. Die bei der 2. Adrenalinberieselung erzeugte Blässe läßt durch den Gegensatz erkennen, daß die Stase durchaus nicht alle Capillaren betrifft, die einer dabei verengten Portalvene angehören, sondern sehr häufig nur eine Hälfte oder in unregelmäßiger Form einige Gebiete daraus. Die Stase löst sich in etwa 20 Min., worauf die Capillaren ihre ursprüngliche Weite wiedergewinnen und die Strömung normale Geschwindigkeit wiedererhält.

Die Leber des *Kaninchens* erblaßt in dem mit Adrenalin 1 : 10 000 1 Min. lang berieselten Bezirk, vom Ende der Berieselungszeit, ab auf 3—4 Min. Dabei sind die Capillaren verschlossen, die Interlobularvenen ziemlich stark verengt; auch die Portalvenen engen ihre Lumen ein; weniger kräftig reagieren die Zentralvenen und die Lebervenen. Die Blässe wird verdrängt durch die Rückkehr zum Ausgangszustand, indem sich zunächst die Zentralvenen, später die Interlobularvenen auf das Ausgangsmaß erweitern und zuletzt die Capillaren sich eröffnen. Sehr häufig bleibt für einige Minuten auch beim Kaninchen eine leichte Erweiterung und Verlangsamung der Strömung in der 2. Phase der Adrenalinwirkung zurück. Stase haben wir beim Kaninchen nicht beobachtet.

Sehen wir zunächst von der Stase ab, die wir als Ausnahme kennengelernt haben, so besteht die *Reaktion in der Leber* unserer Versuchstiere auf *Suprareninberieselung 1:10 000* in einer stärksten Verengerung oder einem Verschluß der Strombahn von mehreren Minuten Dauer als *Erstwirkung* und in leichter Erweiterung der betroffenen, verlangsamt durchströmten Stromgebiete mit schneller Rückkehr zum Ausgangszustand, der *Zweitwirkung*.

Wir beschäftigen uns nun noch kurz mit der Wirkung *anderer Konzentrationen des Adrenalins* auf die Leberstrombahn.

Die stärkste von uns verwandte Konzentration, 3,6% (Suprareninborat der Höchster Farbwerke, isotonisch und von amphoterer Reaktion) haben wir am Kaninchen auf ihre Leberwirkung geprüft. Besonders strenger Abschluß der übrigen Bauchhöhle bei der Berieselung sicherte uns hier vor dem Eintritt von Allgemeinwirkung des Adrenalins nach Resorption. Die Wirkung trat noch während der wie üblich 1 Min. fortgesetzten Beträufelung ein und bestand in einer außerordentlich starken Verengerung der Strombahn. Indem sich die Capillaren verschlossen, engten sich die Interlobular- und Portalvenen zu dünnen Fäden ein, die Zentralvenen wurden stärkst verengt. Dieser Zustand hielt 8—12 Min. unverändert an. Er wich dem Ausgangszustand nicht ohne eine wenige Minuten anhaltende leichte Erweiterung der eben noch stark verengt oder verschlossen gewesenen Strombahnteile. Die Strömung ist während der Erweiterung verlangsamt. Es kam sogar in einem Versuch in einer Reihe so erweiterter Capillaren alsbald zur Stase, die sich jedoch in wenigen Minuten löste; die betreffenden Capillaren erreichten schnell den Ausgangszustand der Weite und Geschwindigkeit wieder.

Wir haben mit dieser starken Konzentration eine stärkere Wirkung erhalten, indem die Verengerung länger und stärker ausfällt als auf Lösungen 1 : 10 000. In der Zweitwirkung kann es außerdem in umschriebenem Gebiete zur Stase kommen, in erweiterten Capillaren bei noch stark verengten oder verschlossenen, vorgeschalteten Portalvenen.

Außer der 3,6 proz. Lösung und der Konzentration 1 : 10 000 haben wir dazwischen liegende Verdünnungen 1 : 1000 und 1 : 3000 an der Leber von Ratten und Mäusen geprüft. Entsprechend dem geringen Abstand in der Wirkung zwischen den beiden vorher angewandten Lösungen (3,6% und 0,1%) bieten die Wirkungen der 1 promill. und $\frac{1}{3}$ promill. Lösungen außer einer verlängerten und verstärkten Verengerung mit und ohne nachfolgende Stase keine Besonderheiten.

Schwächere Konzentrationen bis herab zu Lösungen im Verhältnis 1 : 1 000 000 ergaben stets noch als erste Wirkung eine Verengerung der Strombahn, die weder nach Zeit noch Stärke sehr wesentlich schwächer ausfiel, als die von uns im folgenden, nämlich als Prüfungsmittel für die Erregbarkeit der Constrictoren einer beliebigen Strombahn bevorzugte Lösung 1 : 10 000; diese Konzentration ist gemeint, wo in dem folgenden Kapitel von Adrenalinlösung die Rede ist.

Wir haben noch einiger Versuche zu gedenken, in denen wir *Adrenalin* in die *Blutbahn* unserer Versuchstiere eingespritzt haben.

Bei *Ratten*, denen wir $\frac{1}{2}$ ccm Adrenalin 1 : 5000 in die Schwanzvene einspritzten, trat nach $\frac{1}{2}$ Min. Verschluß der Capillaren, Interlobularvenen und stärkste Verengerung der Pfortadern auf. Die Lebervenen zeigten verlangsamte Strömung und eine schwache Verengerung ihres Lumens. Schon $1\frac{1}{2}$ Min. danach erweiterten sich die Capillaren, bald darauf auch die Zentralvenen, zuletzt die portalen Gefäße. Noch war die Strombahn eng, die Strömung in Capillaren und Zentralvenen stark verlangsamt. Erst 5—20 Min. nach der Adrenalingabe ist der Ausgangszustand wieder hergestellt.

Ähnlich verlief die Reaktion in der Leber von *Kaninchen*, denen wir 1 ccm Adrenalin 1 : 10 000 in die Ohrvene spritzten. Die allgemeine Blässe, beruhend auf Verschluß der Capillaren und kleiner Gefäße beiderlei Art und Verengerung der Portalvenen, bestand 4 Min. lang. Als dann folgte eine gegen den Ausgangszustand leichte Erweiterung der Strombahn und zwar zuerst der Capillaren und dann der portalen Gefäße, bis nach abermals wenigen Minuten der Ausgangszustand eintrat. Die Lebervenen waren bemerkenswerterweise während dieser Versuche nicht verengt, sondern erweitert, die Strömung in ihnen war stark verlangsamt.

Lokal angewandtes und vom Blute aus wirkendes Adrenalin üben also im wesentlichen denselben Einfluß auf die Leberstrombahn aus.

Wir fügen in Kürze einige Mitteilungen über die örtliche Wirkung eines anderen chemischen Mittels an. Wir haben uns einer *Jodjodnatriumlösung* (1 : 1 : 100) bedient. In Konzentration 1 : 100 000 erhielten wir auf Beträufelung von 1 Min. Dauer genau dieselbe Reaktion wie bei Adrenalin 1 : 10 000 und zwar mit nachfolgender Erweiterung und Verlangsamung. Auch in höheren Konzentrationen angewandt ergab Jodjodnatrium als Erstwirkung Verschluß der Strombahn, aus der z. B. nach Anwendung von 2 proz. Lösung schon nach einigen Sekunden stärkste Erweiterung der Capillaren, in denen Stase eintrat, hervorging, während die Interlobularvenen verschlossen blieben. Ein Tropfen 1 proz. Jodjodnatriumlösung kann im Zentrum der Einwirkung augenblicklich einen Stasebezirk ohne vorhergehenden Verschluß hervorrufen. Die Umgebung reagiert, wie oben ausgeführt, erst mit Verschluß und dann mit Erweiterung und Stase, so daß nach wenigen Sekunden der erste Stasebezirk mit dem ringsum hinzutretenden verschmolzen ist.

In durchaus gleicher Weise verliefen die Reaktionen der Leberstrombahn, wenn wir die *Temperatur* der Berieselungsflüssigkeit für 1—5 Min. erhöhten. Auf 42°C erhielten wir als einzige Wirkung eine leichte Verengerung der Strombahn wie auf Adrenalin; sie wich mit der Rückkehr zur Körpertemperatur der Beriesel-

lungsflüssigkeit dem Ausgangszustand. Höhere Wärmegrade (45, 50, 54°) riefen Verengerung oder Verschluß der Strombahn hervor, die die Einwirkung beträchtlich überdauerten; sie wurden von einer Erweiterung der Strombahn mit Verlangsamung des Blutstromes wie bei typischer Adrenalinreaktion gefolgt.

In einer anderen Versuchsreihe haben wir stufenweise die *Kochsalzkonzentration* unserer Berieselungsflüssigkeit herabgesetzt. Mit **0,6** proz. Lösung und halbstündiger Berieselung erhielten wir nach wenigen Minuten der Einwirkung der hypotonischen Lösung eine Verengerung der Interlobularvenen und peripherischen Capillaren. Kurze Zeit darauf wurden auch die zentral gelegenen Capillaren und die Zentralvenen verengt. 3 Min. nach Wiedereinschaltung der isotonischen Flüssigkeit war der Ausgangszustand erreicht.

0,45 proz. NaCl erzeugte bei Dauereinwirkung von einer halben Stunde einige Minuten nach Beginn derselben Verengerung oder Verschluß der Strombahn von 10 Min. Dauer. Darauf bei bestehender Verengerung oder Verschluß der portalen Gefäße ausgedehnte Capillarstase, die lange (über 1 Stunde) bestehen blieb.

Schon 3 Min. lange Einwirkung einer **0,09** proz. Berieselungsflüssigkeit hatte Verschluß der Capillaren, Verschluß der portalen Gefäße und Verengerung der abführenden Gefäße zur Folge. Einige Minuten später wurde der Verschluß der Capillaren durch Stase in erweiterten Capillaren ersetzt; der Verschluß der Portalvenen hielt an, indes die Zentral- und Lebervenen sehr bald ihr altes Lumen zurückgewannen.

Aqua destillata verschloß die Strombahn im Augenblick der Einwirkung. Schon in den nächsten Minuten hatte starke Erweiterung der Interlobularvenen und der sie umgebenden Capillarstrecken und alsbald der ganzen betroffenen Gebiete Platz gegriffen. Große (Diapedesis-) Blutungen im Zentrum der Einwirkung und Stase der übrigen Bezirke folgten der Erweiterung und der mit ihr verbundenen zunehmenden Verlangsamung auf dem Fuße.

Erhöhten wir die Temperatur des destillierten Wassers auf **55°** und berieselten nur 10 Sek., so trat ohne weiteres eine Erweiterung der Strombahn ein mit nachfolgender Stase in den Capillaren und Zentralvenen. Die zuführenden Gefäße waren stärkst verengt oder verschlossen. Die Umgebung, zunächst erblaßt, zeigte 10 Min. später ebenfalls mäßige Erweiterung der Gefäße und Capillaren; in diesen ging die Verlangsamung alsbald in Stase über. Eine Trübung des Lebergewebes wurde dabei nicht beobachtet.

Von den in diesem Abschnitt angewandten Mitteln ist es für das Adrenalin von vielen Forschern anerkannt, daß es an den Nervenendorganen — *im weitesten Sinne* — des sympathischen Systems angreift und in dieser Eigenschaft die Strombahn verengt oder verschließt. Von demselben Mittel ist aber auch eine erweiternde Wirkung bekannt; wir beziehen sie auf Reizung der Dilatatoren. Wir kommen hierauf zurück; an dieser Stelle genügt es, festzustellen, daß die erhaltenen Änderungen der Weite und der Geschwindigkeit der Strombahn des Leberrandes von einer Reizung ihres Nervensystems, und zwar seiner Endorgane, hergeleitet werden können. Es sind dies im wesentlichen dieselben Änderungen gewesen, die wir nach mechanischer Beeinflussung festgestellt und auf indirektem Wege als nervalen Ursprungs nachgewiesen haben; diese indirekten Beweisgründe, wenn es ihrer für das Adrenalin bedürfen würde, wären auch hier anzuführen.

Dieselben Änderungen sind von uns beobachtet worden als Wirkung eines anderen chemischen Stoffes, der Jodverbindung, als eines Repräsentanten für unzählige andere; als Wirkung erhöhter Temperatur, an deren Stelle auch erniedrigte hätten treten können; als Wirkung hypotonischer Kochsalzlösungen, die auch durch hypertonische Lösungen—beliebiger Salze—zu erzielen gewesen wäre. Auch diese Gruppe von Versuchen erlaubt also, da das Nervensystem auch der Strombahn, in seinem constrictorischen und in seinem dilatatorischen Teil, gemäß der allgemeinen Physiologie des Nervensystems durch chemische und physikalische Beeinflussung in Reizung versetzt wird, an unserer im folgenden weiter zu begründenden Anschauung festzuhalten, daß die ermittelten Änderungen der Strombahnweite und Blutstromgeschwindigkeit in der Leber von Reizung des Nervensystems des Organs abhängen.

Daß wir eine Alteration des übrigen, nicht nervalen Gewebes der Strombahn durch einen Teil der Mittel nicht in Abrede stellen, sei ausdrücklich anerkannt; es darf aber, ohne berechtigten Widerspruch befürchten zu müssen, behauptet werden, daß es bisher nicht gelungen ist, die beschriebenen Folgen der Eingriffe an einer nervenlosen Strombahn hervorzurufen und sie aus der ihrer Natur nach unbekannten, nicht am Nervensystem angreifenden Wirkung ohne Berücksichtigung desselben zu erklären.

Diese vorläufigen Ergebnisse unserer Einleitung mögen zunächst genügen; es wird später auf sie zurückgegriffen und weiteres zu ihrer Begründung angeführt werden.

C. Hauptteil:

Die Leber während der Magen- und Darmverdauung von Normalkost, nach Fett-, Glykogen- und Eiweißfütterung, bei der Inanition und bei Vergiftungen mit Chloroform, Phosphor, Phlorhizin und Insulin.

1. Die Leber bei der Verdauung von Normalkost.

Um die Leber während einer reinen *Magenverdauung* zu beobachten, ist das Kaninchen nicht zu verwenden, da es stets einen mehr oder weniger stark gefüllten Magen hat. Ratten und Mäuse fressen zwar auch häufig, entleeren jedoch ihren Magen so oft, daß man bei Sektionen der Leiche zu beliebiger Zeit dem Stalle entnommener Tiere nicht selten einen leeren oder nahezu leeren Magen antrifft. Läßt man diese Tiere einige Stunden fasten und reicht ihnen dann ihre gewohnte gemischte Nahrung, so füllen sie ihren Magen rasch und stark. Und zwar eignet sich die weiße Maus besser als die scheue weiße Ratte, die unter den Augen des Menschen und bei Licht nicht leicht fräßt. Die Sektion so vorbehandelter Tiere lehrt, daß sich der Nahrungsbrei nach dem Fressen etwa 2 Stunden lang im Magen oder dazu im obersten Abschnitt des Duodenums befindet; der Dünndarm ist dann leer oder fast leer, der Dickdarm enthält Kotballen.

Ohne Ausnahme in einer großen Reihe von Versuchen zeigt die stets sehr gut durchsichtige Leber von Tieren, deren *Magenverdauung* in vollem Gange ist, eine weite und zwar gleichmäßig weite Strombahn. Die portalen Gefäße sind scharf begrenzt und weit, ebenso die Zentral- und Lebervenen; ihr Inhalt ist rot. Die Capillaren sind ebenfalls weit; das Blut sieht in ihnen rot aus und unterscheidet

sich dadurch von dem Grünlich-gelb des Capillarblutes einer blassen Leber. Zweifellos ist die Strömung langsam.

Adrenalin auf die so beschaffene Leber unserer Versuchstiere gebracht bewirkte nach Abschluß der Berieselung und nach einer sich anschließenden Latenzzeit von mehreren Sekunden, in eindrucksvollem Gegensatz zu der oben beschriebenen, als typisch hingestellten Adrenalinreaktion, nur eine leichte Verengerung der portalen Gefäße und der Capillaren und eine sehr leichte Verengerung der abführenden Gefäße. In spätestens 3 Min. ist der Ausgangszustand wiederhergestellt; nur wenn dieser in einem geringeren Grad von Verdauungshyperämie bestanden hatte, tritt nachträglich eine kurze leichte Erweiterung der Strombahn ein, verbunden mit stärkerem Grad der Strömungsverlangsamung, die in den Lebervenen, als an der Grenze der Sichtbarkeit, direkt feststellbar ist.

Berieselung mit 42° warmer Kochsalzlösung 0,9 proz. bewirkt bei einer infolge Magenverdauung weiten Strombahn weder Lumenveränderung noch Farbumschlag; wir erinnern daran, daß wir bei mittlerem Durchströmungsgrad leichte Verengerung damit erzielen konnten.

Die während der Magenverdauung gleichmäßig weite, langsam durchströmte Strombahn der Leber reagiert also voll ausgebildet auf Adrenalin oder andere als Constrictorenreize erkannte Mittel wesentlich schwächer als die — mehr oder minder — enge Strombahn anderer Lebern; die (sekundäre) Phase der Erweiterung bleibt aus.

Wartet man nach der letzten Nahrungsaufnahme des Versuchstieres etwa 4—5 Stunden, so ergibt die Sektion, daß der Speisebrei fast ganz aus dem Magen verschwunden ist und sich im *Dünndarm* als Chymus befindet. Er ist dann auf mehr oder weniger lange Strecken des Jejunums und Ileums verteilt.

Die Strombahn der Leber ist zu dieser Zeit gleichmäßig mittelweit bis eng; ihre Weite ist etwa die, die wir bei der Besprechung unseres Beobachtungsfeldes — im technischen Teil — im Auge gehabt haben. Es kommen hierbei leichte Unterschiede in der Strombahnweite vor; und zwar ist die Strombahn um so weiter, je höher sich der Inhalt im Dünndarm befindet, um so enger, je mehr er sich bereits dem Dickdarm genähert hat. Die etwas weitere Strombahn zeigt etwas dunkler gefärbtes Blut als die engere, durch gelbes Blut ausgezeichnete; die Strömung besitzt also in jener einen geringeren Grad von Schnelligkeit als in dieser, wo sie gemäß der Farbe des Blutes beträchtlich ist.

Ist als Darminhalt nur frischer Kot im *Dickdarm* nachweisbar, etwa 6—7 Stunden nach der letzten Mahlzeit, so ist die Strombahn der Leber gleichmäßig und ausgesprochen eng; von einer Verengerung auf einen Grad, der — rein mechanisch — eine Verlangsamung des Blutstromes mit sich brächte, kann nicht gesprochen werden; das Capillarblut sieht gelb aus und fließt schnell.

Die Wirkung von aufgeträufeltem *Adrenalin* im Stadium der Dünnd- und Dickdarmverdauung ist die im vorigen Kapitel von uns als typisch gekennzeichnete zweiphasische: ein schon während oder am Ende der Berieselungszeit einsetzender Verschluß der Strombahn (außer den größten Lebervenen unseres Beobachtungsfeldes, die sich nur sehr stark verengen) auf 3—5 Min. und nachfolgende mehrere Minuten anhaltende Erweiterung, die mit Verlangsamung der Strömung verbunden ist. Es richtet sich die Länge und Stärke des Reaktionsverlaufes nach dem Ausgangszustand: je mehr sich dieser in Weite und Geschwindigkeit von dem der Magenverdauung zukommenden entfernt und sich dem Gegenstück zu dieser, der beträchtlichen Enge bei der Dickdarmverdauung nähert, um so länger die constrictorische und dilatatorische Wirkung des Adrenalins.

Unsere Beobachtungen der lebenden Leber in den einzelnen Stadien der Verdauung hat somit einen, wie aus der gleichmäßigen Farbe des

Organs hervorgeht, zweifellos gleichmäßig in der ganzen Leber herrschenden, für die bestehende Verdauungsphase charakteristischen Zustand der Weite und Stromgeschwindigkeit ergeben; *und zwar haben wir festgestellt, daß bei der Magenverdauung eine weite Strombahn und langsame Strömung in der Leber besteht, und daß die schnell durchflossene Strombahn um so enger ist, je weiter die Verdauung voranschreitet bis zu einem Höhepunkt im Stadium der Dickdarmverdauung.*

An diesen Zustand der Leber schließt sich nach Aufnahme von neuer Nahrung in den Magen das Stadium der Leberhyperämie an, das wir oben näher charakterisiert haben.

Im Adrenalin haben wir ein Mittel, um uns über die Erregbarkeit der Strombahnnerven zu unterrichten. Eine vom aufgestellten Typus abweichende Reaktion der Leberstrombahn auf Adrenalin haben wir während der Magenverdauung erhalten, und zwar hat ihr Verlauf gezeigt, daß die Constrictoren Verengerung in weit schwächerem Grade als sonst herbeiführen. Wir schließen daraus, daß die Erregbarkeit der Constrictoren bei der Magenverdauung herabgesetzt ist und die Dilatatoren, indem sie sich in Erregung befinden, eine weite Strombahn unterhalten. Die Verlangsamung, die trotz der Erweiterung und der damit herabgesetzten Reibungswiderstände an Stelle einer Beschleunigung, die man vielleicht erwartet hätte, auftritt, muß gemäß unseren früheren Versuchen auf Verengerung vorgeschalteter Gefäßstrecken bezogen werden; hierauf, als auf einen Zusammenhang, auf den uns unsere einleitenden Versuche bereits hingewiesen haben, werden wir später zurückkommen. Die ohne weiteres erschließbare Herabsetzung der Erregbarkeit der Constrictoren erklärt uns auch das Ausbleiben der sekundären Erweiterung der Strombahn: erst nachdem die Reizung der Constrictoren zu einem Verlust der Erregbarkeit der Constrictoren geführt hat, setzt die Reizung der Dilatatoren durch das Adrenalin ein; jene bleibt aber in unserem Falle auf Grund der Herabsetzung der Constrictoren-Erregbarkeit aus, und somit auch ihre Folge, die nachträgliche Dilatatorenreizung.

Wir haben es bei der Magenverdauung mit einer Änderung des Kreislaufes zu tun, die, wie aus unseren einleitenden Versuchen hervorgegangen ist, auf stärkere Reizung eintritt als sie Blässe erzeugt; da noch stärkere Reizung, stärkste unter Zunahme der Erweiterung die Verlangsamung zu Stase steigert, nennen wir jenen Zustand (mit Ricker) den *peristatischen* in dem weiten Sinne des Wortes, der Erweiterung und Verlangsamung aller Grade umfaßt und sie in der Stase bei maximal erweiterter Strombahn gipfeln läßt.

Der Übergang der Adrenalinreaktion zum sog. Typus erfolgt mit voranschreitender Verdauung. Die Constrictoren, wieder voll erregbar, verschließen, vom Adrenalin gereizt, die Strombahn; die Reizung fällt so stark aus, daß die Erregbarkeit der Constrictoren verloren geht. Da dieser Verlust der Erregbarkeit der Constrictoren die Vorbedingung der Erregung der länger erregbar bleibenden Dilatatoren ist, werden diese vom Adrenalin in Erregung versetzt: die sekundäre Erweiterung der Strombahn ist die Folge, die zur Zeit der Magenverdauung in der Leber deshalb ausbleibt, weil, wie wir gesehen haben, das Mittel auf Grund der herabgesetzten Erregbarkeit die Constrictoren nicht auszuschalten und daher die Dilatatoren nicht zu reizen vermag.

Nachdem wir so den Ablauf der Adrenalinreaktion in den einzelnen Stadien der Verdauung kennen gelernt und gesehen haben, daß die Unterschiede im Reaktionsverlauf schon im physiologischen Verhalten des Tieres sehr groß sind, sind wir streng genommen nicht mehr berechtigt, von einem „typischen“ Reaktions-

verlauf zu sprechen; nur zur leichten Verständigung werden wir auch weiterhin an dem Ausdruck „typische“ Adrenalinreaktion festhalten als an der infolge der Langwierigkeit der Darmverdauung am häufigsten anzutreffenden Form der selben.

2. Die Leber nach Fettfütterung.

Haben wir im vorhergehenden kennengelernt, wie sich bei gemischter Kost die Strombahn der Leber unter dem Einfluß der sich reflektorisch in verschiedenen Formen — je nach der Phase der Verdauung und der Beschaffenheit des Inhaltes des Magens und des Darmes — vollziehenden Reizung ihres Nervensystems verhält, so wollen wir im folgenden untersuchen, wie die Leber und ihre Strombahn aussehen und reagieren, wenn die Ernährung in verschiedener Richtung modifiziert, nämlich einseitig gestaltet wird und zwar nur soweit, daß ihr physiologischer Charakter nicht verlorengeht oder nur wenig beeinträchtigt wird.

Wir besprechen zunächst die *Fettfütterung*, als deren Ziel wir Ablagerung größerer Mengen von Fett in den Leberzellen im Auge hatten, die denn auch eintrat und die blaß aussehende, da wo sie viel Fett enthielt fettgelbe Leber vergrößerte.

Als geeignetes Tier erwies sich uns die weiße *Ratte*. Da aber Ratten fettreiche Kost leicht verweigern, haben wir mit Hilfe einer Ureterensonde durch das Maul und die Speiseröhre verflüssigte Margarine in Portionen von 1—3 ccm innerhalb von 1—2 Tagen in den Magen der Tiere eingeführt und sie in der Zwischenzeit mit Milch ernährt. Auf diese Weise haben wir bei einer Reihe von Tieren bei Erhaltung des Gewichtes und Wohlbefindens Fettlebern leichten und mittelschweren Grades erzeugt. Als Beispiel sei der Versuch an einer Ratte erwähnt, die 10 Uhr vormittags dem Stall entnommen ausweislich einer excidierten Probe kein Fett in der Leber hatte. Nach einmaliger Füllung des Magens mit Fett hatte die Ratte am Abend (7 Uhr) desselben Tages bereits eine Fettleber, in der das Fett in großen Tropfen die peripherische Zone, in feinen die zentrale Zone des Läppchens einnahm. Magen und Duodenum waren mit flüssigem Fett noch mäßig gefüllt; im Dünndarm befand sich makroskopisch fettfreier Chymus, im Dickdarm Kot vom gewöhnlichen Aussehen.

Der *mikroskopische* Anblick der lebenden Leber nach derartiger Fettzufuhr ist ungemein charakteristisch.

Die Haupteigenschaft der Fettleber ist die starke Blässe. Das Gebiet der Capillaren ist farblos, die Capillaren sind sehr eng. Aus der Tiefe schimmern die Portalvenen bei nicht allzu starker Beeinträchtigung der Durchsichtigkeit durch die Menge des Fettes als sehr enge blaßrote Gefäße durch. Die Interlobularvenen und Zentralvenen sind sehr eng. Die Lebervenen sind sehr eng, ihr Blut ist blaßrot; die Strömung ist homogen. Die größten Lebervenen sind weit und mit dunkelrotem, also langsam strömenden Blut gefüllt; erst hier macht sich also ein leichter Grad der Langsamkeit, Folge der Enge der vorangehenden, schnell durchströmten Abschnitte der Strombahn, bemerkbar. Die verminderte Durchsichtigkeit großtropfiges Fett enthaltenden Lebergewebes, die Eigentümlichkeit fetthaltigen Leberparenchyms, läßt gegebenenfalls die besondere Lokalisation des Fettes in Zonen erkennen. Ist in diesem Sinne eine Zonenbildung vorhanden, so findet sich auch ein sichtbarer Unterschied in der Farbe und Weite der Capillaren; und zwar sind die von fetterfüllten Leberzellen umsäumten Capillaren

farblos, die übrigen von roter Farbe; die farblosen Capillaren sind verengt und schnell durchströmt, die roten relativ weit und langsam durchströmt. Die Zentralvenen sind relativ weit, wenn auch die zentralen Capillaren relativ weit sind; sie sind verengt, wenn auch diese verengt erscheinen.

Wir haben des öfteren auf Fettlebern mit ihrer sehr engen Strombahn Kochsalzlösungen von 0,9% unter erhöhter Temperatur von 55° einwirken lassen und nach kurzem Verschluß von wenigen Minuten eine starke Erweiterung der gesamten berieselten Strombahn erzielt. Der Vergleich dieser künstlich erzeugten Hyperämie mit der Blässe des Ausgangszustandes zeigt unzweideutig, daß die Verengerung der Strombahn nicht etwa auf Kompression der Capillaren durch das fetthaltige und dadurch vergrößerte Leberparenchym beruht.

Die *Adrenalinreaktion* nach lokaler Berieselung einer fettreichen Leber verläuft abweichend von der „typischen“.

Schon am 1. Tage der Fettfütterung, desgleichen später erzeugt Adrenalin einen Verschluß der Portalvenen, Interlobularvenen, Capillaren und Zentralvenen und eine starke Verengerung der Lebervenen von etwa 10 Min. Dauer. Dann folgt ohne oder mit einem sehr kurzen Stadium leichter Erweiterung der Ausgangszustand. Ist im Capillargebiet eine Zonenbildung vorhanden, so wird eine solche auch durch die Reaktion herbeigeführt, indem sich zum Beispiel die stärker verengten Capillaren der peripherischen Zone (zugleich mit den Interlobularvenen) verschließen und die zentral gelegenen Capillaren und Zentralvenen ein wenig später stark verengen. Zentrale Capillaren und Zentralvenen erreichen dann den Ausgangszustand früher als die übrigen, etwa schon nach 4 Min.

Das mikroskopische mit Hämalaun- und Sudanlösung gefärbte Schnittpräparat der Leber zeigt fein- oder großtropfigen Fettgehalt der Kupferschen Sternzellen und der Leberzellen entweder in vollständig gleichmäßiger Anordnung oder, was häufiger ist, mit Bevorzugung der peripherischen Zone an Zahl und Größe der Fettropfen.

Der mikroskopische Befund der Leber läßt in Hinsicht auf die Menge und Art der Ablagerung keine strenge Gesetzmäßigkeit zu der Dauer der Fettfütterung erkennen.

Glykogen ist in den Fettlebern mit der Jodreaktion meist gar nicht oder nur in sehr geringer Menge nachweisbar. Auch die Eiweißreaktion (s. unten) zeigt nur schwachen Eiweißgehalt des Leberparenchyms an. —

Im Anschluß an diese Versuche haben wir noch zu erwähnen, daß wir eine Reihe aus unbekannter Ursache im Stalle entstandener Fettlebern starken Grades bei jungen Kaninchen, jungen und alten Ratten und alten weißen Mäusen mikroskopisch im Leben und an der Leiche untersucht haben, desgleichen eine große Reihe von Fettlebern schweren Grades, die wir durch Weiterfütterung mit Fett und Milch unter dem Auftreten von Störungen des Allgemeinbefindens der Tiere erhalten haben: wir haben an solchen Lebern die oben wiedergegebenen Beobachtungen bestätigt.

3. Die Leber nach Kohlenhydratfütterung.

Das geeignete Tier ist das *Kaninchen*; aber auch Ratten zeigen nach entsprechender Kost große Glykogenmengen in der Leber, die das Ziel unserer Fütterungsversuche waren. Nach einer Fastzeit von 24 Stunden beim Kaninchen und 8—10 Stunden bei der Ratte haben wir unsere Versuchstiere 12—36 Stunden hintereinander ausschließlich mit zu Brei zerkochter Kartoffel oder trockenem Brot in reichlicher Menge ernährt.

Nach solcher Fütterung ist die Leber blaß und zeigt einen für starken Glykogengehalt außerordentlich typischen grauen Farbenton; mikroskopisch besteht bei

bester Durchsichtigkeit eine Enge der Strombahn, die gleichmäßig portale Gefäße, Capillaren und abführende Venen betrifft. Die Gefäße haben einen blaßroten, die Capillaren einen grünlich-gelben Inhalt. Die Enge der Strombahn erreicht nicht den Grad, der einer Fettleber zukommt; die Strömung des blaßgelben Blutes ist als schnell vorzustellen; es handelt sich wie bei den von uns herbeigeführten Fettlebern auch hier um einen Dauerzustand, der so lange besteht, wie der starke Glykogengehalt des Parenchyms.

Berieselung einer solchen Leber (der Ratte) mit *Adrenalin* hat einen augenblicklich eintretenden Verschluß der portalen Gefäße, Capillaren und Zentralvenen, eine starke Verengerung der Lebervenen zur Folge. Dieser Zustand hält etwa 10—15 Min. an und geht nach einem Stadium starker Erweiterung von 10 Min. Dauer und länger auf das Ausgangsmaß zurück.

Zur Darstellung des Glykogens in den durch Probeexcision entnommenen Stücken und in der Leber getöteter Tiere haben wir nur frische oder höchstens $\frac{1}{2}$ Stunde im absoluten Alkohol gehärtete, möglichst dünne Scheiben verwendet und sehr dünne Gefrierschnitte davon nach der *Langhans*chen Methode gefärbt. So erreichten wir eine gleichmäßige Färbung ohne Kontrast zwischen Rand und Mitte der Schnitte, den mangelhaften Eindringen der Fixierungsflüssigkeit und die dadurch eintretende Auflösung des Glykogens so leicht bewirken.

Die mikroskopischen Schnittpräparate zeigen nach der Kohlenhydratfütterung ausnahmslos einen diffus verteilten starken Gehalt an Glykogen, kenntlich an den stark durch Jod gebräunten großen Schollen im Protoplasma der Leberzellen. Nach Hämalaun-Sudanfärbung erscheinen die Leberzellen (nach Auflösung des Glykogens) groß und hell mit schmutziggrauen groben Körnern; ihre Bälkchen stehen infolge der Enge der Capillaren, die im Tode noch zugemommen, sich zum Verschluß gesteigert haben muß, fast lückenlos beieinander. Häufig zeigen die Kupfferschen Sternzellen bei stärkerem Glykogengehalt in gleichmäßiger Verteilung feintropfiges Fett.

4. Die Leber nach Eiweißfütterung.

Zu einseitiger Fleichkost ist die *Ratte* am geeignetsten. Unsere Versuchstiere haben frisches mageres gekochtes Fleisch gesunder Kaninchen mit großer Gier gefressen und nehmen diese Kost bei bestem Wohlbefinden viele Tage lang. Wir haben die starke *Eiweißzufuhr* 1—3 Tage lang und auch länger durchgeführt.

Die Leber zeigt nach solcher Fütterung eine eigenartige, schön blaßrote Farbe.

Das mikroskopische Bild einer eiweißreichen Leber zeigt wiederum einen Typus des Verhaltens der Strombahn. Sie ist eng, aber verglichen mit der Strombahn der glykogenreichen oder gar der fettreichen Leber weiter; demgemäß steht die blaßrote Farbe des Inhalts der engen Capillaren im Gegensatz zu der gelben Farbe des Capillarblutes in der Fett- und der Glykogenleber. Die portalen Gefäße sind ebenfalls eng, desgleichen die abführenden Venen; auch ihr Inhalt ist blaßrot. Besonders deutlich ist die Verengerung ihrer kleinen, nun kaum noch hervortretenden Äste, der Interlobularvenen und Zentralvenen. An Hinweisen auf eine Verlangsamung des Blutstromes fehlt es; wir können nur auf Grund der blaßroten Farbe des Blutes von weniger schneller Strömung sprechen, als sie in der Glykogen- und in der Fettleber besteht; die beide, wie wir gesehen haben, rasch und zwar in verschiedener Geschwindigkeit durchströmt sind.

*Adrenalin*berieselung bewirkt sofort einsetzende Verengerung der Strombahn, die sich alsbald zum Verschluß steigert und zwar der Interlobularvenen, Capillaren und Zentralvenen. Nach Ablauf von durchschnittlich 8—10 Min. erweitert sich die Strombahn wiederum und zwar wenig über das Ausgangsmaß hinaus mit

einer leichten Verdunkelung der Farbe des Capillarfeldes, also einer Stromverlangsamung. Nach wenigen Minuten ist der Ausgangszustand wieder hergestellt.

Die Durchsichtigkeit einer eiweißreichen Leber ist im Gegensatz zu der der glykogenhaltigen Leber vermindert, aber nicht annähernd so stark herabgesetzt wie die der Fettleber. Es liegt über dem Beobachtungsfeld ein leichter Schleier, der die Beobachtung der Strombahn nicht beeinträchtigt.

Das Mikroskop bestätigt in jedem Falle das Vorhandensein größerer Mengen von Eiweiß. Wir haben zur Darstellung desselben die von *Stibel*¹⁵⁾ angewandte Methode, die Färbung mit Methylgrün-Pyronin benutzt. Unsere Präparate von eiweißhaltigen Lebern zeigen genau dieselben Befunde, wie sie *Stibel* wiedergegeben hat, nämlich in großen Zellen mit fast farblosem Protoplasma mehr oder weniger große klumpige oder runde Körnchen im Protoplasma und Kern von leuchtend roter Farbe und zwar in ganz gleichmäßiger Weise in ganzen Läppchen.

Mit Sudan gefärbt, zeigen die Schnitte meist kein Fett oder Fett in feinen Tropfen und in gleichmäßiger Verteilung in Kupfferschen Sternzellen und einzelnen regellos verteilten Leberzellen.

Glykogen ist in solchen Lebern selten und dann nur in sehr geringer Menge nachweisbar.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Fütterungszustände.

Unsere Fütterungsversuche haben dargetan, daß in der Leber eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Verhalten der Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit einerseits, dem Vorhandensein der Speicherstoffe im Parenchym andererseits besteht.

Ausnahmslos erfährt die Strombahn bei einer einseitigen Kost eine Veränderung ihres Lumens und der Geschwindigkeit ihres Inhaltes, die für jeden der von uns angewandten Nahrungsstoffe bis zu einem Grade charakteristisch ist, daß daraus das zu erwartende histologische Bild abgelesen werden kann. Und zwar haben wir die stärkste allgemeine oder in Zonen abgestufte Enge bei der Fettleber, eine mittelstarke Enge bei der Glykogenleber und eine schwache Enge bei der Eiweißleber gesehen. Wir schließen daher, daß bei Anwesenheit von Fett, Kohlehydraten oder Eiweiß im Magen- und Darmkanal — auf reflektorischem Wege — Reize bestimmter Stärke das Nervensystem der Leberstrombahn treffen und die Strombahn in einer für jeden Nahrungsstoff eigen-tümlichen Weise einstellen und erhalten.

Wir haben somit als übereinstimmendes Ergebnis unserer Mastversuche eine Enge der Strombahn der Leber festgestellt, die mit schneller Strömung im capillären Teil der Strombahn, auf den als allein am Stoffwechsel beteiligten es ankommt, einhergeht. Während unsere Versuche über die Grade der Enge befriedigenden Aufschluß geben und, um es zu wiederholen, ihren stärksten Grad der Fett-, ihren mittleren Grad der Glykogen-, ihren geringsten Grad, der einer mittleren Weite der Strombahn nahesteht, der Eiweißablagerung zugeteilt haben, ist es uns nicht möglich, den Grad der Geschwindigkeit des Blutstromes in diesen drei Zuständen der Enge, der je nach ihrem Grade gesetzmäßig bestimmt und verschieden sein muß, genauer anzugeben, als oben geschehen.

Wir begnügen uns also damit, nachgewiesen zu haben, daß die *Ab Lagerung und Erhaltung der Speicherstoffe im Leberparenchym in einem durch Constrictorenreizung hervorgerufenen und unterhaltenen engen Zustande der Strombahn zustande kommt, der für jeden der in Betracht gezogenen Stoffe einen bestimmten Grad besitzt, dem zweifellos je ein bestimmter Grad der Geschwindigkeit der Strömung entspricht.*

Wenn somit das Verhalten der Strombahnweite (und der Geschwindigkeit ihres Inhaltes) für jeden der Stoffe typisch ist und jedem der Typen ein besonderer Reizungszustand des Strombahnervensystems entspricht, so hat sich das im Ausfall der *Adrenalinversuche*, auf den wir nun noch im Zusammenhange zurückkommen müssen, bestätigt. Wir haben angeführt, daß die 2. Phase ausbleibt oder sehr schwach ausfällt bei der Fettleber, als an der stärkst verengten Strombahn; sie ist verlängert bei der mittelstark verengten Strombahn der Glykogenleber und entspricht etwa dem Typus bei der Eiweißleber. Wir schließen auch hieraus, daß die einseitige Ernährung die Erregbarkeit der Constrictoren beeinflußt und zwar so, daß sie sie steigert (woraus die längere Dauer ihrer Reizwirkung sich ergibt), aber je nach der Art der Ernährung in verschiedenem Grade: da, wo eine sekundäre Erweiterung folgt, so stark, daß ein Verlust der Erregbarkeit eintritt, worauf die Dilatatoren-Reizung einsetzt, da wo die 2. Phase ausbleibt, in geringerem Grade; der erste Fall steht der typisch genannten Reaktion näher als der zweite, der mit der atypischen Reaktion, wie sie bei der Magenverdauung abläuft, verwandt ist.

Die beschriebenen Typen treten jedesmal zutage, wenn man eine auf die mitgeteilten Arten hergestellte Fett- oder Glykogen- oder Eiweißleber mikroskopisch untersucht, so daß wir schon oben kurz von einem Dauerzustande gesprochen haben. Es lag nahe, diesen auf seine Dauerhaftigkeit daran zu prüfen, wie er auf eine Füllung des (leeren oder fast leeren) Magens mit den Stoffen, die in der Leber angehäuft sind, reagiert, auf eine Füllung, die beim völlig normalen Tier mit gemischter Nahrung vorgenommen die Magenverdauungshyperämie der Leber bewirkt. Da hat sich denn ergeben, daß auf pralle Füllung des Magens mit Fett diese Hyperämie in der Fettleber ausblieb; dagegen haben wir einen gewissen *geringen Grad* derselben bei denjenigen, offenbar chronischen Fettlebern gesehen, die wir in, wie bereits erwähnt, aus dem Stalle wahllos herausgenommen und der Beobachtung unterzogenen Tieren angetroffen haben. Wurden die Versuche an Tieren mit Glykogen- und Eiweißlebern angestellt, so war bei der Untersuchung 1—2 Stunden nach der Aufnahme von der angegebener glykogen- oder eiweißreichen Nahrung eine gewisse Leberhyperämie vorhanden, doch war sie niemals so stark wie nach Aufnahme gemischter Kost eines mit solcher ernährten Tieres.

Die 3 Typen, einmal verwirklicht, werden also mit einer gewissen Zähigkeit festgehalten; auch dies kann nur auf eine Beeinflussung der

Erregbarkeit des Strombahnervensystems der Leber durch die in Form einer einseitigen Nahrung in großer Menge zugeführten und resorbierten Stoffe zurückgeführt werden. —

In darauf gerichteten, durch Kontrollversuche gesicherten Versuchen haben wir eine Anlagerung von Fett, Eiweiß, Glykogen während der Magenverdauung von gemischter und einseitiger Nahrung in der zu dieser Zeit in der angegebenen Weise hyperämischen Leber nicht feststellen können; sie findet bei Normaltieren in den für dieses gültigen Grenzen der Menge zur Zeit der Enge der Strombahn, wie sie während der Darmverdauung und der mit ihr einhergehenden Resorption von Fett, Glykogen, Eiweiß besteht, in einer Form statt, die für die gemischte Nahrung festzustellen bleibt; während der von der Magenverdauung abhängenden Leberhyperämie verschwinden die angelagerten Stoffe wieder. Es lehrt also die Kombination der Versuchsergebnisse über die Leber von mit gemischter Kost ernährten Tieren während der Magen- und Darmverdauung, von mit einseitig gestalteter Kost ernährten Tieren während der Magenverdauung, daß *Anlagerung von Stoffen während der Enge, Verbrauch derselben während der Weite der Leberstrombahn stattfindet, die dort schnell, hier langsam durchströmt ist.*

Aus diesen gesetzmäßigen Beziehungen zwischen den Vorgängen an der Strombahn und ihrem Nervensystem einerseits, im Parenchym andererseits leiten wir das Bestehen einer *kausalen Relation* in dem Sinne ab, daß die Art der Durchströmung die Ursache des Auftretens, Erhaltenbleibens und Verschwindens der in den Leberzellen anzutreffenden Stoffe ist.

Diesen Schluß werden wir im folgenden zunächst weiter stützen und dann in ausführlicherer Weise rechtfertigen.

6. Hungerzustand.

Bei vollständiger Unterbrechung der Nahrungs- und Wasserzufuhr, also bei völliger Aufhebung der Zufuhr nicht gasförmiger Stoffe zu dem Körper, verhalten sich die Tiere verschieden.

Kaninchen ertragen lange Hungerperioden ohne körperliche Unruhe; ihr Gewicht fällt ruckweise in größeren Zeitabständen um 100—200 g. Am 5. Hungertage sind die Tiere sichtbar heruntergekommen, aber noch immer lebhaft, obwohl ihr Gewicht auf $\frac{2}{3}$ des Anfangsgewichtes gesunken ist.

Ratten und Mäuse zeigen zuweilen schon am 1. Hungertage eine starke motorische Unruhe und verfallen unter großen individuellen Verschiedenheiten unter anfänglich starken, später kleineren Gewichtsstürzen in wenigen Tagen. Selten erleben weiße Mäuse den 4. Hungertag.

Bei der Sektion sind Magen und Darm bei Ratten und Mäusen leer; höchstens enthält der Magen ein wenig von den Tieren gefressenen eigenen Kot. Der Kaninchenmagen ist auch nach langer Hungerperiode nicht ganz leer. Die Leber aller Tiere ist nach genügend langem Hungern von tiefdunkelroter Farbe, besitzt einen scharfen Rand und ist in späteren Hungertagen stark verkleinert.

Mikroskopisch betrachtet ist die Strombahn nach voller Ausbildung der vom Hungerzustand bewirkten Änderung, und zwar zuweilen schon nach einem Hunger-

tag, bei Maus und Ratte sogar schon nach 15 Stunden, deutlich und gleichmäßig erweitert; Zonen bestehen nicht. Die Leber ist durchsichtig; in der Tiefe sind die Portalvenen und Interlobularvenen als erweiterte und dunkelrote Gefäße zu erkennen. Das Capillargebiet ist von dunkelroter Farbe; die Capillaren bilden enge Maschen, sie sind erweitert, ihr Inhalt ist homogen und tiefrot, fließt also langsam. Zentral- und Lebervenen sind dunkelrot und stark erweitert. Die Strömung in ihnen steht an der Grenze der Sichtbarkeit, ist also unmittelbar als sehr langsam feststellbar. In manchen Fällen kann man sogar die roten Blutkörperchen in den Lebervenen unterscheiden.

Ist dies die eine Art des Auftretens einer Hungerleber, so spielt es sich in anderen, nicht gerade seltenen Fällen und zwar bei allen Tierarten etwas anders ab. Am 1. und 2. Tag sieht man keinen Unterschied gegenüber einer normalen Leber an der Strombahn und ihrem Inhalte; auch die Adrenalinreaktion fällt typisch aus. Dann, am 3. oder 4. Tage, ist die Strombahn stark erweitert, die Strömung verlangsamt. Es gibt also in diesen Fällen keinen allmählichen, fortschreitenden Übergang von *leichter* Erweiterung zur *starken* und zur entsprechenden Strömungsgeschwindigkeit, sondern der Übergang findet plötzlich statt und die stark erweiterte Strombahn mit ihrer verlangsamen Strömung bleibt so wie sie eingesetzt hat bestehen; vom Beginn dieses Zustandes an besteht in starkem Grade die Abnahme der Adrenalinwirkung, die wir nun zu besprechen haben.

In den ersten Hungertagen, bisweilen schon wenige Stunden nach Abschluß der Dickdarmverdauung kann Adrenalin, auf die erweiterte, langsam durchströmte Strombahn gebracht, so schwach wirken, daß es nur eine verzögerte und sehr geringe Verengerung der portalen Gefäße und Capillaren herbeiführt. Zentral- und Lebervenen verengern ihr Lumen kaum merklich oder gar nicht. Nach wenigen, höchstens 3 Min. wird der Ausgangszustand erreicht und gleichzeitig überholt durch den Eintritt einer noch stärkeren Erweiterung und noch stärkeren Verlangsamung der Strömung von mehreren Minuten Dauer.

Die Länge und Stärke der durch Adrenalin erzeugten Verengerung und der nachträglichen Erweiterung nehmen ab, je länger die Hungerperiode dauert und je mehr sich damit die Strombahn erweitert. Dabei zeigten sich bei unseren Versuchstieren in der Schnelligkeit des Eintrittes der erweiterten Hungerstrombahn und der damit verknüpften Abschwächung der Adrenalinreaktion große individuelle Verschiedenheiten.

In späteren Hungertagen, oft schon am 3. und 4. Tage, steigert sich die allgemeine Erweiterung der Strombahn zum Äußersten, die Strömung wird stark verlangsamt, ist oft überall sichtbar, das Maschenwerk der Capillaren ist so dicht, daß die tieferen Teile der Leber kaum noch zu erkennen sind.

Adrenalin auf diese ausgesprochene Hungerstrombahn gebracht, ist vollständig wirkungslos. Nicht einmal die in der Hungerleber besonders deutlichen Leberarterien verändern ihr Lumen.

Ein anderes Mittel, uns vom Zustand des Strombahnervensystems im Hungerzustand zu überzeugen, hat uns die Beobachtung der *Leberstrombahn beim Sterben und nach dem Tode* geboten. Wir haben die Leber des sterbenden oder toten Tieres beobachtet, sowohl wenn es aus vollem Wohlbefinden heraus, als auch wenn es nach kurzer oder langer Hungerperiode durch Chloroforminhalation getötet wurde.

Im 1. Falle geht diffuse Erweiterung der Strombahn verbunden mit stärkster Verlangsamung der Strömung im Tode dem mit dem Aufhören der Herztätigkeit eintretenden Stillstand des Blutes voraus. 15—20 Min. später wird die Leber blaß; die zuführenden Gefäße und die Capillaren entleeren unter Verengerung oder Verschluß des Lumens ihr Blut, das träge in Zentral- und Lebervenen herz-

wärts rollt. Nach wenigen Minuten erfolgt abermals endgültiger Stillstand des Blutes in den weiten abführenden Gefäßen.

Nach kurzer Hungerperiode vollzieht sich diese postmortale Blutbewegung unter Umständen unter Zonenbildung im Capillargebiet; nämlich so, daß nur portale Gefäße und periphera Capillaren sich verschließen und entleeren, und die zentralen Capillaren mit den abführenden Venen weit und bluterfüllt zurückbleiben.

Nach langer Hungerzeit bleibt die gesamte Strombahn nach dem Tode stark erweitert und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt. Eine Blutbewegung findet nicht statt. —

Schon nach den beiden ersten Hungertagen konnten wir eine Veränderung des Leberparenchyms im mikroskopischen Schnittpräparat durch den Vergleich mit vor dem Beginn der Hungerperiode gewonnenen Probestückchen feststellen.

Reichlicher Glykogengehalt in den Leberzellen ist meist schon nach 24 Stunden verschwunden. Aus Zellen, die durch vom Jod gebräunte Glykogenschollen vergrößert sind, werden kleine Leberzellen, die die sog. Glykogenträger enthalten.

Ist vorher Eiweiß vorhanden gewesen, so färben sich auch nach 2 Hungertagen noch leuchtend rote Granula; man gewinnt aber bereits den Eindruck, daß sie an Zahl und Größe abgenommen haben. Später sind sie nicht mehr vorhanden.

Fett, soweit es vor dem Einsetzen des Hungerzustandes in Kupfferschen Sternzellen und einzelnen unregelmäßig verteilten Leberzellen in excidierten Proben nachzuweisen war, ist nach 2 Hungertagen fast verschwunden. Eine Zunahme des Fettgehaltes haben wir nicht beobachtet.

Am Ende einer langen Hungerzeit sind also die Lebern frei von Glykogen, Eiweiß und Fett, von Fett auch dann, wenn es zonenweiß oder diffus weite Gebiete der Leber eingenommen hatte. Verkleinerte, fast homogen gefärbte Leberzellen umsäumen die mächtig erweiterten Capillaren.

Der Hungerzustand führt also zunächst eine Herabsetzung der Erregbarkeit der Constrictoren und bald ihre endgültige Unerregbarkeit herbei. Die zunächst eintretende Abschwächung, die daraus hervorgehende Aufhebung der Adrenalinreaktion und die zunehmende ebenfalls nerval bedingte Unfähigkeit der Strombahn, sich nach dem Tode zu kontrahieren und zu entleeren, sind die Beweise dafür. Die Dilatatoren, die länger erregbar bleiben als die Constrictoren, erweitern die Strombahn. Wir werden die auch hierbei beobachtete Verlangsamung erst später befriedigend erklären, wenn wir am Schluß unserer Versuche auf die Erfahrungen an anderen Organen zurückgreifen.

Der Schwund der Speicherstoffe setzt, wie wir gesehen haben, mit dem ersten Hungertage ein; daß ihr Aufbau im Leberparenchym während der Darmverdauung erfolgt, haben wir an früheren Stellen gezeigt und ihn von der gleichzeitig bestehenden Ischämie der Leber abhängig gemacht. Da die hyperämische Hungerleber aus der ischämischen Leber bei Darm-, Dickdarmverdauung hervorgeht, schließen wir, daß es der Übergang der mit Aufbau und Erhaltung verbundenen Ischämie in die Hyperämie ist, der dem Abbau von Glykogen, Fett und Eiweiß zugrunde liegt.

Zweifellos nimmt in der Hungerleber auch das Zellplasma des Organs ab; auch hierfür dürfen wir die Änderung der Beziehung zwischen Blut

und Gewebe zur Erklärung heranziehen, nachdem wir ihren entscheidenden Einfluß auf die paraplasmatischen Stoffe kennengelernt haben, deren engste Beziehungen zum Histioplasma nicht zweifelhaft sind.

7. Vergiftung mit Chloroform.

Wir haben in der letzten Gruppe unserer Versuche Allgemeingifte angewandt. Von den beiden ersten, *Chloroform* und *Phosphor*, ist eine Leberwirkung lange bekannt und schon oft Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen; sie soll uns in bezug auf die Verfettung und ihre ursächlichen Beziehungen beschäftigen, also den schwächeren, wie wir sehen werden, reversiblen Grad der Veränderung, die bekanntlich nach höheren Dosen Nekrose, einen irreversiblen Zustand, erreicht.

In der etwa 45 Tiere zählenden Reihe der von uns mit *Chloroform* vergifteten Tiere befinden sich weiße Mäuse, Ratten und Kaninchen.

Die *Mäuse*, im Gewicht von etwa 20 g, haben wir in Anlehnung an das von *Fühner*⁵⁾ angegebene Verfahren behandelt. Die Tiere werden in ein luftdicht abgeschlossenes Glasgefäß von 111 Luftgehalt gesetzt, in denen 0,2 bis 0,3 ccm Chloroform in einem offenen am Boden stehenden Schälchen verdampfen. Nach $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde verfallen die Mäuse im Anschluß an einen kurzen Erregungszustand in eine tiefe Narkose, in der sie $\frac{3}{4}$ bis 1 Stunde bleiben, worauf sie aus dem Gefäß herausgenommen werden. Die Mäuse erholen sich mehr oder weniger rasch, innerhalb 1 Stunde, und können die Folgen dieser Behandlung bei allmählich abnehmender Freßlust und langsamen Verfall 10 Tage überleben.

Den *Ratten*, die 100—150 g schwer waren, haben wir subcutane Einspritzungen von 0,05 bis 0,1 ccm Chloroform gemacht. Diese Dosis wird von ihnen gut vertragen, ohne daß deutliche Anzeichen einer narkotischen Wirkung hervortreten; nur in manchen Fällen kann man einige Tage leicht gestörten Befindens beobachten, das sich in mangelnder Lebhaftigkeit und Freßlust der Tiere äußert. 0,1 ccm Chloroform wiederholt an verschiedenen Tagen gegeben, bis zu einer Gesamtdosis von 0,3, führt erst nach 14 Tagen zum Tode. Außerdem haben wir einige Tiere mit 0,5 ccm Chloroform vergiftet, die meist unter schnellem Verfall und narkoseähnlichem Zustand innerhalb von 24 Stunden eingegangen sind.

Den *Kaninchen*, die ein Gewicht von 400—700 g hatten, haben wir je nach Gewicht 0,3 bis 1,5 Chloroform unter die Haut gespritzt; sie sind innerhalb 1 Tages in mehr oder weniger tiefer Narkose zugrunde gegangen.

Wir haben die Entwicklung der Strombahnveränderungen und die Veränderungen im Leberparenchym bei unseren Tieren verfolgt vom Augenblick der Vergiftung an bis zum 12. Tage nach der Vergiftung, häufig bei einem und demselben Tiere durch 3—4 malige Betrachtung der lebenden Leber und Untersuchung dabei gewonnener Probestückchen. Einen wesentlichen Unterschied in dem Ablauf der gleich zu beschreibenden Vorgänge bei den einzelnen Tieren und bei den angeführten Dosen haben wir nicht beobachtet; sie standen auch in keiner gesetzmäßigen Beziehung zu dem etwa eintretenden Tode des Tieres. Einzelheiten, besonders Zonenbildung im Capillarfeld heben sich bei der beträchtlichen Größe der Elemente in der Kaninchenleber deutlicher ab als in der Leber von Ratten und Mäusen. Die Mäuse fielen bei der Eigenart des bei ihnen angewandten Narkoseverfahrens für die Beobachtung der ersten Wirkung aus.

In den ersten Stunden nach Einverleibung des Chloroforms, und zwar bei der Ratte schon 15 Min. nach der Einspritzung, ist die Capillarstrombahn in ihrer ganzen Ausdehnung stark verengt; an der Verengung nehmen die Zentralvenen

teil, deren letzte dem Leberrand benachbarte Endstrecken verschwunden, d. h. verschlossen sein können. Die Portalvenen sind bis zu ihrer Aufsplitterung in Capillaren weit. Ebenfalls schroff ist der Übergang von den verengten Zentralvenen zu den erweiterten Lebervenen, deren Blut dunkelrot ist, also verlangsamt fließt.

Auch beim Kaninchen verengt sich zuerst stark die ganze capilläre Strombahn; an dieser Verengerung nehmen bei ihm aber auch die sämtlichen Gefäße des Leberrandes teil. Diese somit allgemeine Verengerung währt nur kurz, nicht mehr als ungefähr 10 Min.

Als *Erstwirkung* haben wir also für die benutzten 3 Arten von Versuchstieren eine starke Verengerung der ganzen capillären Strombahn festgestellt, die je nach der Tierart verschieden lange anhält und mit der je nach der Tierart Verengerung oder Erweiterung der zu- und abführenden Gefäße verbunden ist.

Sind mehr als 2 Stunden nach der Chloroformgabe verstrichen, so sind bei den kleinen Tieren (Maus und Ratte) die anfangs erweitert gewesenen Interlobular- und Portalvenen von mittlerer Weite oder leicht verengt; an dem capillären Teil der Strombahn, an den Zentral- und Lebervenen hat sich nichts Merkliches geändert. Bei den Kaninchen tritt, wie schon angegeben, die erste Abänderung der Anfangswirkung bereits früher ein; schon nach 10 Min. trifft man nicht mehr jene allgemeine starke Verengerung an, sondern die portalen Gefäße sind jetzt mittelweit oder leicht verengt, die Capillaren der peripherischen Zone weiter geworden, während in der zentralen Zone die starke Verengerung erhalten bleibt; die Lebervenen sind noch erweitert, ihr Inhalt ist dunkelrot. Es besteht also jetzt eine ausgesprochene Zonenbildung im Läppchenkapillarsystem, die *Erstwirkung* hat in der peripheren Zone abgenommen, ihre Capillaren sind wohl noch verengt, aber schwächer als im zentralen Teil. Die Breite der beiden Zonen schwankt; die peripherische kann so schmal sein, daß sie nur 2—3 Reihen Leberzellen einschließt.

Adrenalin auf die so verengte Strombahn eines mit Chloroform behandelten Tieres gebracht, bewirkt einen Verschluß der gesamten Strombahn, der sehr lange, nämlich 10—20 Min. anhält und dem die Rückkehr in den Ausgangszustand ohne weiteres folgt.

5—6 Stunden nach der Vergiftung erhält man bereits aus dem zentralen Gebiet der Capillaren bei abgeblendetem Lichte einen Reflex und stellt eine mehr oder weniger starke Undurchsichtigkeit dieses Abschnittes fest; wir haben an früherer Stelle gesehen, daß dies auf die Anwesenheit von *Fett* hinweist.

Schnittpräparate von Probestücken oder Leichenlebern von Tieren, deren Lebern sich vor der Vergiftung als fettfrei erwiesen hatten, lassen denn auch, und zwar frühestens $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Chloroformgabe, Verfettung der Leberzellen im zentralen Teil des Läppchens erkennen, der die Hälfte oder $\frac{2}{3}$ des Läppchens umfaßt.

In den Fällen, in denen in der lebenden Leber die Zone der *relativ* weiten peripherischen Capillaren entsprechend schmal gewesen ist, ist nur eine entsprechend schmale Zone Leberparenchym an der Peripherie fettfrei, während das übrige, weit überwiegende, zum Gebiet der verengten Capillaren gehörige Leberparenchym verfettet ist.

Frühestens 5—10 Stunden nach der Vergiftung, manchmal erst nach Tagen tritt (bei allen Versuchstieren) eine weitere Änderung ein, die das vorhergehende Stadium als Übergang erscheinen läßt. Anstelle der starken Verengerung im zentralen Teil, an Stelle der geringeren Verengerung der peripherischen Capillaren und der Interlobularvenen erkennt man jetzt bei mittlerer Weite oder leichter Verengerung der portalen Gefäße und peripherischen Capillaren eine sehr deutliche Erweiterung der Capillaren im zentralen Teil und der Zentral- und Leber-

venen, sämtlich mit dunkelroter Blutfarbe, also verlangsamter Strömung. Über diesen Zustand kehrt in den nächsten Tagen, gewöhnlich nach 3—4, aber auch erst nach 10 Tagen die Strombahn unter allmählichem Verschwinden der Zonenbildung zur ursprünglichen Weite und Geschwindigkeit zurück.

Adrenalin, in dieser Phase der Wirkung des Chloroforms, am 2. und 3. Tage nach der Vergiftung, auf die soeben beschriebene Strombahn gebracht, erzeugt an den portalen Gefäßen und peripherischen Capillaren einen Verschluß von $2\frac{1}{2}$ bis 3 Min. mit nachfolgender Erweiterung, etwa dem Typus der Adrenalinreaktion entsprechend. Die erweiterten zentralen Capillaren und zentralen Venen reagieren, später als die Interlobularvenen und die Capillaren der peripherischen Zone, mit einem Abstand bis zu $1\frac{1}{2}$ Min., mit einer leichten Verengerung von nur mehreren Sekunden Dauer oder auch länger und dann folgender starker Erweiterung und Verlangsamung der Strömung auf 6—8 Min. Die Verlangsamung steigert sich leicht zur Stase, die dann längere Zeit bestehen bleibt. Die Zone derart reagierender Capillaren kann bis dicht an die Interlobularvenen heranreichen.

Nach dem Auftreten der Strombahnerweiterung im 2. Abschnitt der Chloroformwirkung haben wir niemals eine Zunahme des Fettgehaltes in der Leber erkennen können; im Gegenteil, der Fettgehalt, wie wir an zahlreichen Probestücken verglichen haben, verschwindet innerhalb von 3—4, manchmal auch innerhalb von 10 Tagen. Auch bei einem schwereren Grade der Vergiftung, z. B. einer solchen, die innerhalb von 24 Stunden mit Tod endigt, haben wir in der kurzen 2. Hälfte des Versuchs, sofern die Erweiterung im Zentrum bereits eingetreten war, nie eine Zunahme des Fettgehaltes beobachtet: diese Tiere sterben mit der in den ersten Stunden nach der Vergiftung erworbenen zentralen Fettleber.

Besaß die Strombahn den oben beschriebenen Charakter einer im Zentrum bestehenden Erweiterung und war diese Erweiterung besonders deutlich, das Blut daselbst besonders dunkelrot und diese Teile der Leber auffallend durchsichtig, so zeigte das mikroskopische Schnittpräparat im Zentrum des Läppchens sehr große mit ungefärbten Vakuolen versehene, dazu feine Fettropfen enthaltende Leberzellen, deren Kern sich sehr gut färbt. Um diese Zone befindet sich ein schmaler Saum fetterfüllter Leberzellen. Auch diese Veränderungen des Parenchyms verschwinden spurlos nach mehreren Tagen, in welcher Zeit die Strombahn zu ihrer ursprünglichen Beschaffenheit zurückkehrt.

Die Wirkung des Chloroforms vollzieht sich nach dem Gesagten in 2 Hauptphasen und zwar besteht die *Erstwirkung* in einer *Verengerung*, die *Zweitwirkung* in einer *Erweiterung* der Strombahn.

Bei den unter Chloroformwirkung sich vollziehenden Vorgängen an der Leberstrombahn ist zu unterscheiden zwischen den Vorgängen in der *peripherischen* und denen in der *zentralen Zone* des Läppchens.

Die zuführenden Gefäße und die Capillaren der peripherischen Zone erfahren zunächst eine Verengerung. Sie kann von kurzer Dauer sein und einer ein- bis zweistündigen Erweiterung Platz machen, um dann in den Zustand mittlerer Weite und Geschwindigkeit zurückzukehren. Wir haben zwar bei den kleineren unserer Versuchstiere keine capilläre Zonenbildung gesehen, wohl aber einen sehr auffallenden Unterschied zwischen den erweiterten, später mittelweiten portalen Gefäßen einerseits und den stark verengten Zentralvenen andererseits. Vielleicht entzieht sich im Capillarsystem die Zonenbildung wegen der geringen Größe

der Bestandteile der Ratten- und Mäuseleber oder des geringeren Grades des Unterschiedes bei diesen Tieren dem Nachweis.

In anderen Fällen verharren portale Gefäße und peripherie Capillaren im Zustand der Verengerung, der sich nur wenig durch den Grad der Verengerung im zentralen Teil unterscheidet. Wir haben gezeigt, daß der Saum der relativ weniger stark verengten Capillaren und auch der Saum fettfreier Leberzellen in der peripherischen Zone dann besonders schmal ist.

Zentral gelegene Capillaren und Zentralvenen bleiben unter der Wirkung des Chloroforms stark verengt und erfahren erst nach Stunden oder Tagen die Zweitwirkung, bestehend in einer Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung der Strömung.

Die *starke* Verengerung, im zentralen Teil des Läppchens geht einer Fettablagerung in den zentral gelegenen Zellen voraus. Nach Verschwinden dieser Verengerung, in der Zweitwirkung des Chloroforms geht die Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung ihres Inhaltes zunächst mit Stillstand des Fettansatzes einher; unter Rückkehr der Strombahn zu ursprünglicher Weite und Geschwindigkeit vollzieht sich dann der Abbau des Fettes. Eine besonders starke Erweiterung der zentral gelegenen Capillaren und besonders kräftige Verdunkelung der Blutfarbe in der 2. Phase der Chloroformwirkung hatte die oben beschriebene Veränderung des Leberparenchys in vakuolierte, dazu von feinen Fetttropfen locker durchsetzte Leberzellen zur Folge. Die Rückkehr der Strömung zur Norm läßt auch diese Zellveränderungen verschwinden. Offenbar besteht hier ein Grad der Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung der Strömung, in dem Flüssigkeit aus der Blutbahn in das Leberparenchym übertritt und in ihm sich ansammelt; ein Grad, der stärker ist als er sonst erreicht wird.

Unsere oben aufgestellte Behauptung, daß eine *starke* Verengerung der Strombahn die Vorbedingung dafür ist, daß die Leberzellen Fett speichern, ist durch die Wirkung des Chloroforms von neuem gestützt worden. Wir haben bei diesem Reizmittel eine Verengerung der Strombahn *vor* dem Fettaufbau gesehen und eine Erweiterung zugleich mit Stillstand der Fettanlagerung *vor* dem Schwund des Fettes aus dem Leberparenchym. Wir betrachten auf der geschaffenen Grundlage, die wir im folgenden weiter festigen werden, diese zeitliche Beziehung als zugleich kausale, als Beweis dafür, daß in der Tat der Zustand der Strombahnweite und der dadurch bedingten Geschwindigkeit des Blutes den Fettauf- und -abbau des von der Strombahn versorgten Gewebes beherrscht.

Außerdem haben wir bewiesen, daß Chloroform im Grunde dieselbe Wirkung am Strombahnervensystem der Leber entfaltet wie die anderen von uns angewandten Reize mit lokaler oder allgemeiner Wir-

kung, nämlich Konstriktorenerregung in der ersten Phase der Wirkung, Dilatatorenerregung in der 2. Phase, und zwar besteht, wie die Adrenalinreaktion beweist, im Stadium der Constrictorenerregung auch eine erhöhte Erregbarkeit derselben, die verlängerte Constriction hervorbringt, aber nicht so groß ist, daß daraus schließlich Verlust der Erregbarkeit hervorgehen würde, die Vorbedingung der sekundären Dilatatorenerregung, die also ausbleibt. Die Erweiterung mit Verlangsamung der Strömung wie sie in dem 2. Akte der Vergiftung als sekundäre Phase beobachtet haben, beziehen wir auf die nach Eintritt des Verlustes oder der Herabsetzung der Erregbarkeit der Constrictoren zustandekommende Erregung der Dilatatoren, ein Ablauf der Reaktion, der dem typischen nahesteht und in der Zeit der Rückkehr zur Norm zustande kommt.

8. Vergiftung mit Phosphor.

Wir wenden uns zu der Vergiftung mit *Phosphor*. Wir haben Phosphor in Olivenöl gelöst in verschiedenen Dosen unsern Versuchstieren, meist *Ratten*, dazu einigen Kaninchen, unter die Haut gespritzt. Die Einzeldosis für die Ratten betrug 1—2—4 mg. Die Gesamtdosis bei öfters wiederholten kleineren Dosen stieg je nach der Länge der Beobachtung bis auf 9 mg. Kaninchen erhielten 4—10 mg als Einzeldosis.

Die Ratten reagieren auf die Einspritzung mit heftigen Abwehrbewegungen und mit Schreien. Nach wenigen Minuten scheint das alte Befinden wiederhergestellt. Im weiteren Verlauf äußern sich große individuelle Verschiedenheiten; schon nach 6—7 Stunden können sich Vergiftungsscheinungen, Mattigkeit und mangelhafte Freßlust zeigen. Während einige Tiere nach 1—2 Tagen eingehen, halten andere die Phosphorbehandlung Tage und Wochen aus.

Wir haben bei unseren mit Phosphor vergifteten Tieren zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 10 Tagen nach der Vergiftung die Strombahn und Schnittpräparate der Leber untersucht.

Bereits 10 Min. nach Einverleibung des Giftes ist die Strombahn der Leber in ihrer Gesamtheit gleichmäßig verengt.

Am Parenchym der Leber läßt sich noch keine Veränderung feststellen.

Zu späteren Zeitpunkten, Stunden und Tagen zeigt die Strombahn der Leber ohne strenge Abhängigkeit von der seit der Aufnahme des Giftes verstrichenen Zeit und der Höhe der Gesamtdosis ein verschiedenes Verhalten. Es entspricht jedem Strombahnbild ein besonderer Befund im mikroskopischen Schnittpräparat.

In einer Reihe von Fällen ist die Strombahn in allen ihren Abschnitten verengt, im Läppchen in unregelmäßiger Weise, nämlich mit Abwechslung enger und weniger enger Capillargebiete, so daß das Beobachtungsfeld fleckig erscheint.

Adrenalin, auf diese Strombahn gebracht, ergibt eine noch stärkere, im Läppchen etwas ungleichmäßige Verengerung, oder einen Verschluß der Strombahn von mehreren Minuten Dauer; wie bei einer Fettleber, die durch Fütterung erzeugt wurde.

Im Schnittpräparat erweisen sich solche Lebern in diffuser Weise verfettet, mit oder ohne Bevorzugung des Parenchyms der peripherischen Zone durch Zahl und Größe der Fetttröpfchen.

In einer anderen Reihe von Fällen besteht eine sehr deutliche, starke Verengerung der portalen Gefäße und der Capillaren der peripherischen Zone, die zentral gelegenen Capillaren, Zentral- und Lebervenen sind weit und dunkelrot;

die Strömung ist in dieser Zone, im Gegensatz zur peripherischen bis zur Sichtbarkeit verlangsamt.

Adrenalin, auf eine solche Leber gebracht, führt unter Erhaltung einer Zonenbildung zu einem Verschluß der zuführenden Gefäße und der peripherischen Capillaren und zu einer leichten Verengerung der Capillaren der zentralen Zone und der abführenden Venen. Der Verschluß in der peripherischen Zone hält länger an als beim typischen Adrenalinversuch, etwas 12 Min.; die Verengerung der zentralen Gebiete setzt später ein, ist sehr schwach und geht schneller zurück. Beide Teile machen in der 2. Phase der Adrenalinwirkung eine Erweiterung von etwa 5 Min. Dauer durch, mit Verlangsamung der Strömung bis zur Sichtbarkeit, jedoch auch dabei unter Erhaltung der Zonenbildung, nämlich so, daß die zentralen Capillaren eine stärkere Erweiterung erfahren als die peripherischen.

In den zentralen Teilen und an Zentralvenen kann man in einer Reihe von Fällen nach Adrenalin sofort eine Erweiterung mit Verlangsamung der Strömung beobachten, die mit der peripherischen Zone schließlich in den Ausgangszustand zurückgeht.

Im Schnittpräparat dieser Lebern zeigt sich eine auf die peripherische Läppchenzone, das Gebiet der verengten Capillaren, beschränkte Verfettung.

Bei einigen Tieren sind kreisrunde Bezirke zu beobachten, blaßgrau und ohne Capillarzeichnung, bisweilen mit einem Saum enger Capillaren und fetthaltigen Parenchymen.

Den blassen strukturlosen Bezirken entsprechen nekrotische Bezirke im Schnittpräparat. Sie bestehen aus schlecht oder gar nicht gefärbten Leberzellen, die, nicht immer, von einem schmalen Saum besonders stark fetterfüllter Leberzellen umgeben sind. Der Fettgehalt des nekrotischen Materials selbst wechselt; er kann fehlen oder ist in feinsten Tröpfchen vorhanden. Zwischen den mehr oder minder stark zerfallenen Leberzellen finden sich Lympho- und Leukocyten in wechselnder Menge; die Leukocyten geben Oxydasereaktion. Die Capillaren und ihr Inhalt sind nicht mehr zu erkennen; es kommen in den Bezirken rote Blutkörperchen vor, die wir als diapedetisch ausgetreten ansehen.

Das Fett nach der Vergiftung mit Phosphor kann bei genesenden Tieren nach 5 Tagen bereits in der Leber nicht mehr nachweisbar sein. In diesen Fällen ist die Strombahn von mittlerer Weite, ihr Inhalt hat eine mittlere Geschwindigkeit; auch die Adrenalinreaktion entspricht dem Normaltypus.

Als Ergebnis unserer Versuche mit Phosphor haben wir also entweder eine diffuse Fettleber mit und ohne Bevorzugung der peripherischen Zone oder eine peripherische Verfettung gesehen. Die Strombahn ist verengt da, wo die Leberzellen Fett enthalten, also, wenn es sich um die Verfettung der peripherischen Zone handelt, nur in dieser peripherischen.

Die Adrenalinreaktion fällt im Falle einer peripherischen Verfettung im zentralen Teil der Läppchen mit seiner sehr weiten, langsam durchflossenen Strombahn abgeschwächt aus.

Unsere Versuche geben keinen Aufschluß darüber, weshalb in den einen Fällen eine diffuse, in anderen Fällen eine peripherische Fettleber oder nur eine Bevorzugung der peripherischen Zone in der Fettablagerung eintritt; sie lassen auch keinen Schluß zu, aus welcher Ursache nach Chloroform in der Regel eine zentrale Verfettung, nach Phosphor in der Regel eine diffuse oder peripherische Fettleber entsteht. Es genügt uns, gezeigt zu haben, daß das Fett nur da auftritt, wo durch das Gift eine

verengte Strombahn mit, wie wir abgeleitet haben, schneller Strömung erzeugt wird, und daß mit dem Verschwinden dieses Typus der Weite und Geschwindigkeit das Fett die Leber verläßt.

9. Vergiftung mit Phlorhizin.

Mit *Phlorhizin* haben wir eine Reihe von Kaninchen behandelt, und zwar mit intravenösen und subcutanen Gaben von $\frac{1}{2}$ bis 1 g *Phlorhizin*, das in einer dafür eben noch hinreichenden Menge Alkohol oder Wasser gelöst war.

Wir haben während und nach der Einspritzung die Leber mit dem Mikroskop beobachtet und eine sofort auftretende Verengerung der gesamten Strombahn festgestellt, die etwa 5 Min. anhielt. Dann erweiterte sich die Strombahn entweder in gleichmäßiger Weise oder seltener so, daß zunächst die Portalvenen, Interlobularvenen und peripherische Capillaren, und nach wenigen Minuten auch die zentralen Capillaren und die abführenden Gefäße erweitert wurden. Die allgemeine Erweiterung, verbunden mit dunkelroter Röte des verlangsamt strömenden Blutes haben wir $\frac{3}{4}$ Stunden und länger bestehen sehen; sie war zuweilen in der zentralen Zone stärker als in der peripherischen. Schließlich kehrte allmählich der Ausgangszustand zurück.

Untersuchung von Schnittpräparaten der Leber ergab einen Schwund von Glykogen in der Zeit der Erweiterung der Strombahn.

Also auch das *Phlorhizin* zeigt uns keine neuartige Wirkung. In der Erstwirkung erhalten wir eine Verengerung, in der Zweitwirkung eine Erweiterung der Strombahn der Leber, wie bei unseren früheren Reizungen bedingt durch die Erregung der Constrictoren und nach deren Lähmung durch die Erregung der länger erregbar bleibenden Dilatatoren.

Die lange Zeit bestehenbleibende, mit langsamer Strömung verbundene Hyperämie ist die Ursache des Glykogenschwundes, der, wie wir bereits wissen, in dem Augenblicke einsetzt, wo die dem Glykogenansatz zugrundeliegende Beschaffenheit der Strombahn, auf Grund neuer am Nervensystem angreifender Reizung, verschwindet.

10. Versuche mit Insulin.

Als letztes in der Reihe unserer Gifte haben wir „*Insulin*“ verwandt, und zwar das Insulin der Firma Bayer und das Insulin „*Norgine*“ der Firma Dr. Stein in Prag und Außig. Wir haben Mäuse, Ratten und Kaninchen durch subcutane und intravenöse Einspritzung behandelt, im ganzen 40 Tiere, und den Kaninchen 1 oder 2 Einheitsdosen, den Ratten etwa $\frac{1}{10}$, den Mäusen etwa $\frac{1}{100}$ einer Einheitsdosis gegeben.

Als *Allgemeinwirkung* des Giftes haben wir häufig Krämpfe und allgemeine Mattigkeit gesehen; vielfach aber trat keine merkbare Veränderung im Verhalten der Tiere ein. Überschritten wir die oben angeführten Dosen sehr wesentlich nach oben, so konnten wir in kurzer Zeit schwere Krämpfe, Seitenlage, Erblassen der Ohrlöffel beim Kaninchen, der Ohren, Pfoten und des Augenhintergrundes bei weißen Ratten und in wenigen Stunden den Tod des Tieres beobachten.

Bei der oben angegebenen Dosierung des Insulins zeigt die Leber des lebenden Tieres, die zu beliebiger Zeit oder nach *kurzer Hungerzeit* (Kaninchen 24 Stunden, Mäuse und Ratten etwa 8 Stunden), ohne daß eine Hungerstrombahn besteht, untersucht wird, bereits 3 Min. nach Einverleibung des Mittels eine *Verengerung der Strombahn*. Die Verengerung der Strombahn betrifft in gleichmäßiger Weise

die Portalvenen, Capillaren und Zentralvenen, in entsprechendem Grade die Lebervenen und ist verschieden stark, ohne strenge Abhängigkeit von der Höhe der verabreichten Dosis; in einer solchen Leber sind die Zeichen einer schnellen Strömung vorhanden. In einem Teil der Fälle ist der Grad der Verengerung der einer Fettleber; in einem anderen der einer Glykogenleber. Diese Blässe der Leber hält nach intravenöser Zufuhr 2—3 Stunden in unverminderter Stärke an, um dann auf einen mittleren Grad der Weite und Stromgeschwindigkeit zurückzugehen.

In einigen Versuchen fanden wir in der 4. Stunde nach der Giftgabe eine leichte Erweiterung der Strombahn mit dunkelrotem Inhalt, der offenbar langsam floß, vor allem in den Capillaren und Zentralvenen; es hat sich hierbei um eine 2. Phase der Wirkung gehandelt, die aus der 1., der der Verengerung, so hervorgegangen ist, wie in so vielen der vorangestellten Versuche.

Sehr starke Dosen ($4/_{10}$ bei der Ratte, $1/_{10}$ der Einheitsdosis bei der Maus) führen einen Verschluß der Strombahn herbei, der bis zu dem in wenigen Stunden eintretenden Tode bestehenbleibt.

Während der durch Insulin herbeigeführten und unterhaltenen Verengerung erzeugt subcutan zugeführte 10 proz. Traubenzuckerlösung eine allgemeine Erweiterung der Strombahn auf die Dauer von etwa 10 Min., in der das Blut eine dunklere Farbe annimmt, also die Stromgeschwindigkeit sich verringert. Nach dieser Zeit stellt sich wieder diejenige Verengerung der Strombahn her, die vor der Zufuhr des Traubenzuckers bestanden hatte. Dieselbe Wirkung hatten Adrenalin und Wärme von 50°.

Wir haben bei einigen Kaninchen den Verlauf der *Blutzuckerkurve* nach intravenöser Verabreichung des Insulins beobachtet. Er sank nach einem sehr leichten Anstieg um 0,01 bis 0,02 steil auf 0,4 bis 0,5% herab, um am Ende der 2. Stunde wieder allmählich anzusteigen.

Die Untersuchung in *Schnittpräparaten* von Probestückchen der Leber, die vor und etwa 2 Stunden nach der Insulinzufuhr (2 Kaninchen Einheitsdosen subcutan) gewonnen waren, und zwar von Kaninchen, die nach 24stündiger Hungerperiode kein durch Jod nachweisbares Glykogen im Leberparenchym besaßen, ergab die Anlagerung einer mittleren Menge von Glykogen im Leberparenchym, das also während des Bestehens des zugehörigen Typus der Weite und Geschwindigkeit entstanden war.

Bei Ratten und Mäusen haben wir bei gleichzeitig beobachteter durch hohe Dosen von Insulin stark verengter Strombahn innerhalb von 3—4 Stunden aus ausweislich eines Probestückchens fettfreien Lebern Fettlebern leichten Grades entstehen sehen. Das Glykogen war in diesen Fällen stark verminder oder verschwunden.

Einige unserer Versuchstiere haben die Insulingabe (subcutan oder intravenös) in dem Augenblick erhalten, von dem wir nach unseren früheren Erfahrungen wußten, daß infolge der im Gang befindlichen *Magenverdauung* die Strombahn der Leber sich in einem Zustand der peristatischen Hyperämie befindet. Die Wirkung des Insulins auf die Strombahn der Leber blieb aus; desgleichen die oben erwähnten Symptome einer Allgemeinwirkung des Mittels.

Hatten die Tiere durch kurzdauernde Zufuhr reinen *Fettes* in den Magen eine stark verengte Strombahn, so bewirkte intravenös gegebenes Insulin eine etwa 30 Min. anhaltende mehr oder weniger starke Erweiterung der Strombahn der Leber mit Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit.

In der Leber durch längere einseitige *Kohlenhydratfütterung* vorbehandelter Tiere mit starkem Glykogengehalt und einer entsprechend engen Strombahn entsteht 2—3 Min. nach intravenöser oder subcutaner Einführung von Insulin eine Erweiterung der Portalvenen, Interlobularvenen und peripherisch gelegenen

Capillaren und eine Verengerung der zentralen Capillaren und Zentralvenen; die Lebervenen sind dabei erweitert und langsam durchströmt. Die somit zonische Reaktion dauerte 1 Stunde und länger an und ging in einen Zustand mittlerer Weite und Stromgeschwindigkeit oder leichter Erweiterung über.

Die mikroskopischen Präparate von Probestückchen vor und nach der Insulingabe zeigen einen deutlichen Schwund des Glykogens an, der entweder das ganze Läppchen gleichmäßig oder besonders stark die peripherische Zone betrifft.

Haben die Tiere nach *längerer Hungerperiode* in der Leber eine ausgesprochen erweiterte für den Hunger typische Strombahn, so vermag Insulin keine Veränderung der Strombahnweite und Geschwindigkeit hervorzurufen.

Schließlich seien noch einige Versuche erwähnt, in denen das Insulin in *lokaler* Anwendung auf die Leber gebracht wurde, und zwar 1 Kan.-Einheitsdosis in 1 ccm 0,9 proz. Kochsalzlösung verdünnt, tropfenweise auf die Leber der Maus. Dabei tritt eine außerordentlich kräftige Verengerung der Strombahn des berieselten Teiles ein, die gleichmäßig die gesamte Strombahn betrifft und sich rasch zum Verschluß der Strombahn steigern kann. Diese stärkste Verengerung oder dieser Verschluß bleibt stundenlang bestehen und ist mit Glykogenschwund verbunden.

Dieser letzte Versuch ist durch den Vergleich mit der Reaktion nach Adrenalinberieselung besonders geeignet, auch für das Insulin den Angriffspunkt am Nervensystem der Strombahn zu suchen. Seine Wirkung besteht, wie unsere Versuche übereinstimmend zeigen, in der Leber in einer starken Erregung der Constrictoren. Eine zweite Phase — Erweiterung — haben wir in einigen Versuchen beobachtet; außerdem lehrt, wir wir gesehen haben, die Wirkung des Insulins auf eine bereits vorher (z. B. durch Fettfütterung) stark verengte Strombahn, die in Erweiterung besteht, daß Insulin auch die Constrictoren bis zum Verlust der Erregbarkeit erregen kann und dann die länger erregbar bleibenden Dilatatoren in Tätigkeit setzt und damit eine Erweiterung der Strombahn herbeiführt. Es ist verständlich, daß bei herabgesetzter Erregbarkeit der Constrictoren und bereits erregten Dilatatoren (Magenverdauung, Hungerzustand) das Insulin keine Wirkung auf die Leberstrombahn entfaltet, da es dann die Constrictoren infolge ihrer verminderter Erregbarkeit nicht lähmt und damit die Vorbedingung zur Reizung der Dilatatoren ausbleibt.

Glykogenansatz und Glykogenschwund sowie Fettansatz nach Insulin zeigen somit klar, daß die Anlagerung von Speicherstoffen im Leberparenchym unabhängig ist von der Art des Reizes und lediglich von der durch den Reiz bewirkten Veränderung der Weite der Strombahn und der Geschwindigkeit des Blutes bestimmt wird.

11. Ergänzende Versuche: Überführung eines Strombahntypus in einen anderen und dabei beobachtete Veränderungen im Leberparenchym.

Im Anschluß an unsere systematischen Versuchsreihen wollen wir noch einiger prägnanter Einzelversuche gedenken, die die ursächliche Beziehung zwischen Strombahnweite und Geschwindigkeit einerseits, den Vorgängen im Leberparenchym andererseits bestätigen und ergänzen und durch den Vergleich der Ergebnisse zu einem wichtigen Gesichtspunkte führen, der aus dem Vorhergehenden

zwar zu entnehmen, aber bisher nicht genügend herausgearbeitet ist. Das Glykogen, das so schnell entsteht und schwindet, soll dabei im Vordergrund unserer Betrachtung stehen.

Wir werden erneut zeigen, daß Glykogen schwindet, sobald durch irgend einen Eingriff das seinem Entstehen und Bestehenbleiben zugeordnete Verhalten der Leberstrombahn durch ein anderes ersetzt wird, sei es, daß sie verengt, sei es, daß sie erweitert wird.

Eine Ratte, seit mehreren Tagen mit Brot ernährt, hat reichlich Glykogen in der Leber. Sie bekommt 2 ccm Öl mit der Sonde in den Magen. Nach knapp 2 Stunden ist die Strombahn stark verengt, der Glykogengehalt ist stark geschwunden, so daß mit Jod nur noch Spuren davon nachzuweisen sind. Mehrere Stunden später ist reichlich Fett in der Leber nachzuweisen und an den Stellen, wo es vorher vorhanden gewesen war, deutlich vermehrt.

Eine Ratte mit glykogenreicher Leber bekommt 0,1 ccm Chloroform subcutan einverleibt. Die Beobachtung nach 2 Stunden zeigt die Strombahn stark verengt, das Glykogen deutlich vermindert, den Fettgehalt schon leicht vermehrt. Wenige Stunden später ist der Glykogengehalt der Leber verschwunden; es findet sich mikroskopisch eine Fettleber vor.

Starke Insulindosen führen häufig zu einer so starken Verengerung der Strombahn, daß Fettanlagerung die Folge ist. Reichliches Glykogen, das im vorher entnommenen Probestückchen zu finden war, ist 2—3 Stunden später durch Jod nicht mehr nachweisbar.

Drei Eingriffe ganz verschiedener Art — Fettfütterung, Chloroform- und Insulingabe — sind somit geeignet, eine Verengerung in der Leberstrombahn herbeizuführen, die stärker ist als die Verengerung, die Glykogenansatz erzwingt, und bedingen auf diesem Wege den Abbau des Glykogens.

Zahlreicher sind die Versuche, in denen Glykogen abgebaut wurde, wenn die Strombahn der Leber weiter wird als diejenige, die bei Glykogenansatz zu beobachten ist.

Dasselbe Insulin, das eine mittelweite Strombahn leicht verengt und Glykogen im Parenchym entstehen, das, indem es die Strombahn stärker verengt, vorhandenes Glykogen verschwinden läßt, ist bei geeigneter Dosierung geeignet, eine mittelstark verengte Strombahn, die nach Kohlehydratfütterung entstanden ist, zu erweitern, und zwar in der peripherischen Zone und in dieser Zone in 1 Stunde das Glykogen bis zur Unnachweisbarkeit mit Jod zu reduzieren. Wir verweisen, um Wiederholung zu vermeiden, auf das Insulinkapitel.

Ratten, seit Tagen mit Brot ernährt, mit mittelstarkem Glykogengehalt in der Leber, werden auf Fleischfütterung gesetzt. Die Strombahn nimmt unter dieser Fütterung nach wenigen Stunden jenen schwachen Grad von Verengerung an, der verglichen mit der Strombahn nach Kohlehydratfütterung weiter ist. Schon am 1. Tage, mehr noch an den folgenden Tagen gehörte der Nachweis von Glykogenspuren zu den Ausnahmen; im übrigen ist das Leberparenchym nach Maßgabe der Jodmethode glykogenfrei.

24 Stunden Hunger genügen, um die dem Hunger eigentümliche Erweiterung der Strombahn in der Leber von Ratten einzuleiten. Glykogen schwindet auch bei starkem Bestand merklich und ist am 2. Hungertage mit der Jodbehandlung nicht mehr zu erkennen.

Eine Ratte, die reichlich Glykogen in der Leber besitzt, bekommt mit der Sonde 0,5 ccm Chloroform in den Magen. Die unmittelbare Folge ist eine kräftige Erweiterung der Leberstrombahn, die bis zu dem nach wenigen Stunden erfolgten Tod anhält. Das Glykogen war dann spurlos aus der Leber verschwunden.

Einer Reihe von Kaninchen haben wir nach 1—2-tätiger Kohlehydratfütterung je $\frac{1}{2}$ ccm Adrenalin 1 : 1000 in die Blutbahn der Leber gespritzt und dabei die Leber beobachtet, die den charakteristischen Anblick einer mittelstark verengten glykogenreichen Leber hatte.

Nach Ablauf von 1—2 Min. verengte sich die Strombahn, und zwar in kurzen Abständen innerhalb einer weiteren Minute. hintereinander zunächst die portalen Gefäße und die peripherische Zone der Capillaren und dann auch die Capillaren der zentralen Zone und die Zentralvenen; in mäßiger Weise auch die Lebervenen. Die Verengerung steigert sich sehr schnell zum Verschluß und hielt 6—10 Min. an, also länger als nach Adrenalinbehandlung bei mit gemischter Kost ernährten Tieren. Nach dem Rückgang der Blässe erweiterte sich die Strombahn in allen ihren Teilen weit über das Ausgangsmaß hinaus und blieb als stark erweiterte Strombahn mit dunkelroter Blutfarbe, also verlangsamter Strömung wiederum in Abweichung zu der Reaktion glykogenärmer Tiere $\frac{3}{4}$ bis 1 ganze Stunde lang bestehen, um am Ende dieser Zeit unter allmählich und gleichmäßig einsetzender Verengerung nicht ganz bis auf den Ausgangszustand zurückzukehren.

Vor und nach der intravenösen Adrenalinbehandlung herausgeschnittene Proben zeigen einen sehr deutlichen Unterschied im Glykogengehalt des Leberparenchys, und zwar ist der anfangs starke Glykogengehalt $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde nach der Adrenalingabe erheblich verringert oder verschwunden.

5 ganz verschiedenenartige Eingriffe, Eiweißfütterung, Versetzung in den Hungerzustand, Chloroformeinführung in den Magen, Insulin- und Adrenalingabe — vermögen also sämtlich Glykogen abzubauen, alle auf demselben Wege einer Veränderung der mittelstark verengten Glykogenstrombahn zu einer mehr oder weniger starken Erweiterung.

Die Bedeutung dieser Versuche besteht in dem Beweise, daß es unabhängig von der Art des Eingriffes gelingt, die Vorgänge im Leberparenchym, als deren Paradigma uns besonders die Schwankungen des Glykogengehaltes gedient haben, hervorzurufen; maßgebend ist für sie die Stärke des Reizes, der am Nervensystem der Strombahn angreift und über die Änderungen der Weite und Geschwindigkeit wirkt. —

Aus dem Bisherigen ergeben sich unmittelbar noch einige Folgerungen, die am besten hier Platz finden und nur in kurzen Worten ausgesprochen werden sollen.

Der viel erörterte „Antagonismus“ zwischen Fett und Glykogen im Leberparenchym ist durch unsere Versuche dahin aufgeklärt worden, daß jedem dieser Stoffe, und dasselbe gilt für das Eiweiß, eine bestimmte Beziehung des Blutes zum Parenchym zugeordnet ist, die es mit sich bringt, daß jene Stoffe nur auftreten und bestehen bleiben, wenn sich der zugehörige Durchströmungstypus einstellt und erhält, und daß sie verschwinden, wenn dieser verschwindet; was alles über das Nervensystem der Strombahn vor sich geht.

Die Ergebnisse unserer Beobachtungen über Glykogenspeicherung und Glykogenschwund in der Leber auf das Verhalten des Blutzuckers, soweit es von der Leber abhängt, anzuwenden, dürfen wir im einzelnen dem Leser überlassen; wir beschränken uns darauf, hervorzuheben, worauf es uns ankommt, daß wir den in der Gegenwart übersehenden

Weg, auf dem die Blutzuckerschwankungen entstehen, ermittelt haben; dieses Weges erste Station ist das Nervensystem, die zweite die Strombahn und ihr Inhalt, die dritte das Leberparenchym und was in dieses aus der Gewebsflüssigkeit ein- und austritt; noch einmal heben wir hervor, daß es nicht auf den Reiz, sondern auf die Reizung ankommt, die, sofern sie genügend lange Ischämie eines bestimmten Grades setzt, Glykogenspeicherung und Blutzuckerabnahme, sofern sie Hyperämie eines bestimmten Grades bewirkt, Glykogenschwund im Leberparenchym und Zuckerzunahme im Blute zur Folge hat.

Auf diesem unserem Wege haben wir, was bisher nicht gesichert war, die Einwirkung des Phlorhizins auf die Leber und ihren Glykogenstoffwechsel, die Fähigkeit des Insulins in bestimmter Dosis Glykogenansatz in der Leber zu bewirken, einwandfrei dargetan und mit der jeweiligen nervalen Beeinflussung des Leberkreislaufes erklärt.

D. Schlußteil:

Schlußfolgerungen aus den Versuchsergebnissen.

Im bisherigen haben wir vorwiegend die Beobachtungen sprechen lassen und ihre Schilderung nur durch die unumgänglich notwendigen theoretischen Bemerkungen unterbrochen; sie und auch unsere ausführlicher gehaltene Einleitung, auf der wir aufgebaut haben und in der wir bereits zu dem Schluß gekommen sind, daß wir es mit dem Angreifen von Reizen im Nervensystem und mit davon abhängigen Kreislaufs- und Parenchymänderungen zu tun haben, bedürfen einer Ergänzung, der wir uns nun, im Schlußteil unserer Abhandlung, zuwenden und mit der wir den weiten Rahmen herstellen wollen, in dem die Ergebnisse unserer Arbeit betrachtet sein wollen. Es läßt sich dabei nicht vermeiden, an dieser und jener Stelle auf die Erfahrungen zurückzugreifen, die an anderen Stellen des Körpers über örtliche Kreislaufsveränderungen gemacht worden sind¹⁾.

Da wir es mit Kreislaufsänderungen in einem Organ, der Leber, also örtlichen Kreislaufsänderungen (in einem weiteren Sinne des Wortes) zu tun gehabt haben, ist unsere erste Aufgabe, sie näher als bisher kennenzulernen.

Die beiden Formen der örtlichen Kreislaufsänderungen, die uns in allen Versuchen entgegengetreten sind, sind *Ischämie* (in ihrem stärksten Grade: Anämie) und *Hyperämie* gewesen; stets ist die Hyperämie, bei der das Blut in erweiterter capillärer Strombahn *langsam* floß und in Stase geraten konnte, der Ischämie, in der es sich mehr oder minder schnell bewegte, gefolgt.

¹⁾ Soweit die Quellen nicht genannt sind, finden sie sich in der Schrift von Gustav Ricker, Pathologie als Naturwissenschaft (Relationspathologie), Springer, Berlin 1924 verzeichnet, auf die wir uns auch zur weiteren Rechtfertigung unserer Betrachtungs- und Erklärungsweise berufen.

Wie ist diese Reihenfolge zu erklären? Wie die beobachteten Eigentümlichkeiten des einen und des anderen Zustandes der Weite und Geschwindigkeit?

Beginnen wir mit der Erörterung der Reihenfolge, so empfiehlt es sich, von denjenigen Beobachtungen auszugehen, in denen wir nur *Teile* des Organes (des Leberrandes) beeinflußt, also örtliche Kreislaufänderungen im gewöhnlichen (engen) Sinne des Begriffes gesetzt haben.

Die *schwache* Berührung der Leberoberfläche hat eine Anämie als Erst-, Verlangsamung in weiter Strombahn als Zweitwirkung hervorgebracht; die kräftige Berührung dieselbe Erstwirkung, dagegen als Zweitwirkung Stase in erweiterter Strombahn.

Wir entnehmen diesen Beobachtungen den Satz, daß die Stase in erweiterter Strombahn eine stärkere Wirkung darstellt, als die Verlangsamung in einer ebenfalls erweiterten. Jene ist die stärkste erzielbare örtliche Kreislaufänderung, noch stärkere mechanische Beinflussung würde das Gewebe und mit ihm die Capillaren zerreißen.

Aus Versuchen mit chemischen Reizen hat sich dasselbe ergeben; denn eine schwächere Adrenalin- oder Jodlösung bewirkte nach Anämie Erweiterung und Verlangsamung, eine stärkere Erweiterung und Stase.

Da auch die niedrige Temperatur (48°) der Berieselungsflüssigkeit lediglich eine (leichte) Ischämie, die höhere (45—54°) nach Ischämie oder Anämie Verlangsamung in erweiterter Strombahn hervorbrachten und dasselbe von der Wirkung der Kochsalzverminderung in der Berieselungsflüssigkeit gilt, da schließlich, durch den stärksten von uns angewandten Reiz, durch Berieselung mit destilliertem Wasser von 55°, ohne vorherige Ischämie Stase erzeugt wurde, dürfen wir in der Folge Ischämie-Hyperämie (Erweiterung und Verlangsamung) -Stase die *Steigerung* der Kreislaufsänderungen sehen, die der zunehmenden Stärke der Reizung entspricht. Indem eine gewisse Stärke der Reizung erreicht sein muß, auf daß die eine oder die andere Kreislaufsänderung eintritt, können wir von 2 *Stufen* sprechen, in denen unsere Reize ihre Wirkung ausgeübt haben, von einer niedrigen und einer hohen Stufe der Reizwirkung.

Es ist kein Zweifel, daß die *erste Stufe* durch Constrictorenreizung zustandekommt; und zwar die Ischämie durch solche geringeren Grades, die Anämie mit Verschluß der Strombahn durch stärkere Reizung der Constrictoren, deren Vorhandensein durch den Versuch nachgewiesen ist.

Zur näheren Beurteilung der *zweiten Stufe*, der Erweiterung der Strombahn (als welche wir hier die des Läppchens mit Interlobularvenen, Capillaren und Zentralvenen, die „terminale“ Strombahn der Leber im Auge haben) ist von entscheidender Bedeutung, daß auf ihr die Constrictoren unerregbar sind; wir haben das an vielen Beispielen der (mit Verlangsamung des Blutstromes einhergehenden) Erweiterung

gezeigt, auf die wir verweisen; wir haben sogar zuweilen — vor Eintritt der Stase — eine *Erweiterungszunahme* festgestellt auf eine Reizung — mit Adrenalin in bestimmter Konzentration — die sonst Verengerung oder Verschluß herbeiführt. Es handelt sich bei dieser Erweiterung somit einmal um die Wirkung der Ausschaltung der Constrictoren; da aber nach dieser die Erweiterung stark zunehmen kann (wir verweisen auf die Hungerleber als einen sprechenden Beweis), glauben wir, wie an anderen Orten des Körpers, so auch hier eine Reizung der Dilatatoren der Leberstrombahn als 2. Ursache der Erweiterung annehmen zu müssen: der Dilatatoren, die nach zahlreichen Erfahrungen der älteren und neueren Physiologie länger erregbar bleiben, als die Constrictoren und nach deren Lähmung in den Reizzustand treten, von dem wir annehmen müssen, daß auch er — bei genügender Stärke der Reizung — später erlischt, womit die Strombahn der Einwirkung ihres Nervensystems entzogen ist.

Wir stellen somit fest, daß Reizung einer bestimmten Stärke die Constrictoren erregt, Reizung einer bestimmten darüber hinausgehenden Stärke die Constrictoren ausschaltet und danach die Dilatatoren erregt. Je nach der Stärke kann sich ein Reiz auf die Erregung der Constrictoren beschränken, kann die Constrictoren nach maximaler Reizung — oder auch ohne vorherige Reizung — ausschalten, worauf die Dilatatorenreizung einsetzt; dies alles kann sich in mehreren Graden der Stärke und in verschiedener Dauer verwirklichen, entsprechend den vorkommenden Unterschieden des Reizungsgrades. In unseren Versuchen ist die zweiphasische Wirkung die Regel gewesen: erst Reizung der Constrictoren, dann solche der Dilatatoren nach Ausschaltung jener durch maximale Erregung, und zwar deswegen, weil wir uns auf die Anwendung von Reizen beschränkt haben, die *untermaximal* gewesen sind.

Der soeben erörterte zweiphasische Verlauf ist zuerst ausführlich von *S. Ogawa*¹²⁾ (an künstlich durchströmten Organen) im Gottliebschen Institut untersucht worden, und zwar für das Adrenalin. Wir stimmen *Ogawa* in dem Hauptpunkte überein, daß es sich bei der 2. Phase, der der Erweiterung, um eine Dilatatorenreizung handelt; daß wir in anderem anderer Ansicht sind, kann hier unerörtert bleiben, zumal *Ogawa* mit Recht betont, daß das Adrenalin an verschiedenen Stellen des Körpers verschieden wirkt, und er die Leber nicht berücksichtigt hat. Später ist die „inverse“ Adrenalinwirkung, für die Blutstrombahn die Erweiterung, oft Gegenstand von Erörterungen gewesen, insbesondere daraufhin, ob es sich dabei um ein Angreifen am *parasympathischen* System handelt. Dies ist für unseren Zweck von minderer Wichtigkeit, im Vergleich zu der Tatsache, daß Adrenalin nicht nur an den Constrictoren (des sympathischen Systems) sondern auch an den Dilatatoren anzugreifen vermag, worüber die Dosis entscheidet. Diesen Satz wenden wir auch auf die anderen Reize an, die wir mit dem gleichen 2stufigen Verlauf der Wirkung benutzt haben.

Wenn wir nun daran erinnern, daß die zweite Phase, die der Erweiterung, in unseren Versuchen stets mit *Verlangsamung* der Strömung einhergeht, so haben wir damit die andere Beobachtungstatsache nam-

haft gemacht, die es nun zu erklären gilt, nachdem für die erste, die gesetzmäßige Folge Verengerung, Erweiterung ein Verständnis erschlossen worden ist.

Unser Versuchsfeld, der Leberrand, der, wie mitgeteilt, nur „terminale“ Stromgebiete, die der Läppchen und kurze sich anschließende Strecken zu- und abführender Venen enthält, ist nicht geeignet, die Verlangsamung aufzuklären zunächst in den Versuchsreihen, in denen sich unter dem Einfluß der Magenverdauung von Normalkost, des Hungers die sichtbare Strombahn in ihrem ganzen Umfange erweiterte; eine nachweisbare Ursache der damit verbundenen Verlangsamung, ein Hindernis, auf das sie zurückzuführen wäre, ist nicht zu erblicken. Ein solches könnte einmal *vor* dem Versuchsfelde nämlich in zuführenden Gefäßen des dicken Teils der Leber oder vor der Leber, nämlich im Pfortaderwurzelgebiet und den zu ihm führenden Arterien, zum zweiten herzwärts von ihm bestehen; und zwar käme für den zweiten Fall nur eine — nicht unbeträchtliche — Herabsetzung der Arbeitsleistung des Herzens in Betracht. Es bedarf keiner ausführlichen Begründung, daß hiervon für die Verlangsamung in der weiten Strombahn der Leber während der Magenverdauung keine Rede sein kann; aber auch die Hungerstrombahn des Organes setzt häufig so früh ein, daß diese Erklärung nicht herangezogen werden kann. Folglich muß das Hindernis, das selbstverständlich nur funktioneller Natur sein kann, *vor* dem Beobachtungsfelde, und da dessen Eigentümlichkeiten in der ganzen Leber verwirklicht sind, *vor* den kleineren zuführenden Ästen der Leberstrombahn liegen; wenn wir es in einer nerval bedingten Verengerung von Gefäßen sehen, die vermöge des durch sie gesetzten Mißverhältnisses zwischen Blutzufuhr und der zur Füllung der durch nervale Einstellung erweiterten Leberstrombahn nötigen Blutmenge wirkt, so dürfen wir uns auf die zahlreichen Erfahrungen berufen, die den entscheidenden, ausreichenden Einfluß dieses Momentes für das große Gebiet der *peristatischen Erweiterung und Verlangsamung*, um das es sich handelt, durch unmittelbare Beobachtungen an günstigeren Objekten beim lebenden Tiere ermittelt haben. Ob diese Verengerung in der Leber stattfindet, ob vor dem Organ oder ob beides im Spiele ist, bedarf weiterer Untersuchung, deren Ergebnissen wir durch Hypothesen, wie sie sich schon jetzt formulieren ließen, nicht vorgreifen wollen.

Wir haben in unseren Versuchen mit zonischer Reaktion im Läppchen, aus einem früher angedeuteten Grunde, nämlich weil wir die Reize schwach gewählt haben, wenig Beispiele von Verlangsamung in erweiterter Strombahn zur Verfügung; die vorhandenen sind aber geeignet, die anderweitig sichergestellte und, da es sich um — allerdings nerval gesetzte — einfache hämodynamische Einflüsse handelt, auf die Leber unbedenklich übertragbare Bedeutung der vorgeschalteten Verengerung

zu beleuchten. Wir verweisen auf das zweite Stadium der Chloroformwirkung, in dem die Capillaren der peripherischen Zone und die portalen Gefäße (leicht) verengt sind und daher das Blut in den erweiterten Capillaren der zentralen Zone verlangsamt fließt; auf dieselbe Erfahrung, die wir in einem, dem zweiten Typus der durch Phosphor erreichbaren Kreislaufänderung im Läppchen gemacht haben; wir erinnern auch daran, daß nach starker mechanischer Reizung über stärkste Verlangsamung Stase in erweiterter capillärer Strombahn aufgetreten ist, zu der wir, als von dem ersten Akt der Reizwirkung herrührend, verschlossen gebliebene Capillaren im Hofe nachgewiesen haben, als diejenigen, denen wir die Hemmung des Blutstromes im Stasegebiet zuschreiben dürfen; das gleiche in leicht veränderter Form haben wir als zweite „atypische“ Adrenalinreaktion kennengelernt. Rechnen wir hierzu, daß es nicht an Beispielen mangelt, aus denen hervorgeht, daß Verengerung im ganzen Läppchen oder in einer zentralen Zone den Blutstrom in den sich anschließenden Venen verlangsamt, so dürfen wir zusammenfassend behaupten, daß auch unser Beobachtungsfeld, so ungünstig es hierfür ist, in befriedigender Zahl Belege dafür gebracht hat, daß es vorgeschaltete Verengerung, die sich bis zum Verschluß steigern kann, ist, die im sich herwärts anschließenden Stromgebiet oder Teilen desselben die Verlangsamung hervorbringt, die in Stase übergehen kann. Es handelt sich, wie bemerkt, um einen kausalen Zusammenhang, der auf einer sicheren, experimentell gewonnenen Grundlage ruht und, wie man zugeben muß, des Anschaulichen und Überzeugenden nicht entbehrt.

Es sei noch angemerkt, daß sofern künftige Forschungen eine Beteiligung des Sinkens der Herzarbeit in dieser und jener der mit unseren Giften angestellten Versuchsreihen nachweisen sollten, dies an unserer Erklärung der Verlangsamung nichts wesentlich ändern würde: denn „Stauung“ (Druckerhöhung im Venenblute, im Falle der Leber im Blute der abführenden Venen durch Sinken der Herzkraft) setzt — auf reflektorischem Wege — einen peristatischen Zustand, bei dem die Verlangsamung im erweiterten Capillarsystem und in den erweiterten abführenden Venen durch Arterienverengerung unterhalten wird. Auch für diese an anderen Orten ermittelte Tatsache haben wir in unseren Versuchen ein Beispiel gewonnen, als wir sahen, daß sich auf mechanische Reizung eines gewissen Grades von abführenden Venen — mit Verengerung derselben als Folge — ein Verschluß der Pfortaderäste einstellte, der die Entstehung der Stase in dem infolge des Eingriffes erweiterten Läppchen-Capillarsystem verursachte.

Wir sind in unserem Überblick über die Ergebnisse unserer Untersuchungen und bei ihrer Erklärung nunmehr zu einem Gegenstand gelangt, dessen wir bereits mehrmals in diesem Abschnitte gedacht haben und der nun einer ausführlichen Erörterung bedarf; wir meinen die Tatsache des *selbständigen Reaktionsvermögens* der einzelnen Abschnitte der Strombahn, das uns in so überraschender Vielseitigkeit entgegentreten ist.

Wir haben, woran wir kurz erinnern, gesehen, daß man an den zu- und abführenden Venen verschiedener Ordnung Verengerung bis zum Verschluß und Erweiterung erzielen kann, und zwar auf die ganze sichtbare Länge oder auf Strecken, Segmente der Gefäße; wir haben weiter gezeigt, daß das Capillarsystem des Läppchens als Ganzes in beiden Richtungen abweichend von den Kaliberänderungen der Gefäße, sei es zu-, sei es abführender, reagieren kann; wir haben auch dargetan, daß die peripherische und die zentrale Zone der Läppchenkapillaren mit Verengerung und mit Erweiterung auf Reize zu entworten vermögen, und an den Beispielen der unsystematisch mechanischen Reizung, der Phosphorwirkung, daß auch beliebige Teile des Läppchenkapillarnetzes erregbar sind und, vom Reiz getroffen, anders reagieren als andere Teile desselben. Wir haben in der Einleitung bereits dargelegt, daß dieses Reaktionsvermögen der Abschnitte der Strombahn, dessen Mannigfaltigkeit, wie die Beschreibungen lehren, noch größer ist, als soeben rekapituliert, die Annahme nötig macht, daß die mechanische oder amechanische Reizung am Strombahnnervensystem angreift; und schließen also, daß die Teile desselben auf unmittelbare und auf mittelbare Reizung, Reizung vom Blut aus, sowohl allein als im Rahmen einer Reizung des Nervensystems der ganzen Leberstrombahn selbständig oder verhältnismäßig selbständig antworten können; wir verweisen auf die frühere Auseinandersetzung, der wir, ohne zu weitläufig zu werden, nichts hinzufügen können.

Weitere Gründe für die Notwendigkeit dieser Auffassung werden wir für die amechanische Reizung später bringen; hier ist es wohl angezeigt, da wir auf die Folgen der mechanischen Reizung für die Strombahn und ihre Teile nur noch beiläufig zurückgreifen werden, einige literarische Daten zu geben, in denen sich teils bestätigende, teils abweichende Deutung der „*Hepatographie*“ aussprechen. Wir können dabei von der Wirkung von Reizen auf Gefäße der Leber nichts anführen, da solche Versuche früher nicht angestellt worden sind.

Die Ergebnisse von Versuchen, wie wir sie an der capillären Leberstrombahn mit mechanischer Reizung angestellt haben, sind an diesem Organ (aber auch an der Niere) von Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten zuerst von *A. Vulpian*¹⁹⁾ bereits im Jahre 1859 veröffentlicht worden; er verwertet sie als Beweis der Contractilität der kleinen Gefäße, die sich zuerst erweitern, dann verengen. In dieser Mitteilung spricht sich *Vulpian* dahin aus, daß das Nervensystem der Gefäße nicht im Spiele sei; sein einziger Beweisgrund, daß die Wirkung der Reizung (mit dem Kopfe einer Stecknadel) auch nach dem Tode — und zwar nur als Dilatation — auftrete, 10 Min. und 2 Stunden nach demselben in den 2 angestellten Versuchen, ist nicht bindend, da für die lange nach dem Tode erzielbaren lokalen Reizungswirkungen an der Strombahn das Angreifen der Reize am Nervensystem zur Zeit weder behauptet noch abgelehnt werden kann; neue Versuche sind dazu nötig.

Auch in seinen späteren, heute noch wertvollen „*Leçons sur l'appareil vaso-moteur*“ kommt *Vulpian*²⁰⁾ auf den Gegenstand zurück; er stellt ihn hier in den

Rahmen seiner ausführlichen Darstellung der lokalen Reizungswirkungen an der Strombahn überhaupt, also an die gebührende Stelle und verwendet zur Erklärung das Nervensystem aufs ausgiebigste.

Auf die sachlichen und theoretischen Unterschiede seiner Darstellung gegenüber den unsrigen, 50 Jahre älteren, gehen wir der Kürze halber nicht ein.

Nach langer Unterbrechung des Studiums von örtlichen Kreislaufstörungen auf mechanische Reizung der Leberoberfläche hat es *Ebbecke*⁴⁾ im Jahre 1917 wieder aufgenommen; da er, wie *Vulpian*, mit dem unbewaffneten Auge beobachtet hat, wir mit dem Mikroskopie die auftretenden Änderungen der Weite und Geschwindigkeit an Gefäßen und Capillaren festgestellt haben, weichen unsere Ergebnisse, wie sie oben geschildert sind, nicht unbedeutlich von den seinigen ab, und zwar besonders im folgenden.

Ebbecke gibt als erste Wirkung eine „deutliche lokale strichförmige Rötung“ an; wir haben gesehen, daß ihr eine Ischämie vorausgeht, die, ist die Reizung etwas stärker gewesen, in der Umgebung oder in Teilen des in Reizung versetzten Bezirkes bestehen bleibt; es handelt sich dabei nicht um eine nur direktmechanische Wirkung, nicht um ein „Nachlassen“. *Ebbecke* hat den Charakter der Hyperämie nicht näher untersucht; wir haben gesehen, daß es sich in jedem Falle, nach schwacher und starker mechanischer Reizung, um Verlangsamung in erweiterter Strombahn handelt, die sich bis zur Stase steigern kann, der zuweilen Diapedesisblutung vorausgeht. Alles dieses kann nur mit Hilfe des Mikroskopes beobachtet werden, und nur mit ihr ist ein Einblick in die Folgen der Reizung zu gewinnen, der diese als sehr kompliziert, wesentlich verwickelter als nach *Ebbeckes* Darstellung erscheint, enthüllt.

Eine sog. Quaddel der Leber (*Ebbecke*) haben wir trotz aller Bemühungen nicht herstellen können; wir zweifeln aber nicht daran, daß unter gewissen Bedingungen, nämlich bei einer gewissen Reizungsstärke und eines bestimmten Reizungszustandes des Strombahnnervensystems auch derjenige Grad des peristatischen Zustandes durch mechanische örtliche Reizung hervorgebracht werden kann, der mit Exsudation von Flüssigkeit einhergeht (wie wir sie in einem Teil der Chloroformversuche beobachtet haben); es muß freilich bemerkt werden, daß die Berechtigung des Vergleiches zwischen der Hautquaddel und der lokalen Ansammlung von Flüssigkeit in der Leber mikroskopisch geprüft werden müßte, was *Ebbecke* unterlassen hat. Diese Prüfung würde nach den Erfahrungen der pathologischen Histologie wahrscheinlich die Unhaltbarkeit der Bezeichnung Leberquaddel ergeben, die auf die eben herangezogene Chloroformwirkung nicht anwendbar ist. Wenn nun *Ebbecke* in der „Quaddel“ (der Haut und der Leber) den stärksten Grad der Reizungswirkung erblickt, so liegt dem die Verkennung der Stase als des tatsächlich stärksten Reizungseffektes zugrunde; ihr kann eine mit Exsudation von Flüssigkeit einhergehende Erweiterung und Verlangsamung als prästatische vorausgehen und als poststatische folgen, in beiden Stufen des peristatischen Zustandes Folgen einer schwächeren Reizung der Strombahnnerven, als sie der stärksten, staseerzeugenden zugrunde liegt. *Ebbecke* hat in seiner Untersuchung die Stase unberücksichtigt gelassen; nur mikroskopisch feststellbar ist sie ihm entgangen.

Bei dem Vorliegen so wichtiger Gegensätze in den Beobachtungen ist es begreiflich, daß wir der theoretischen Deutung, die *Ebbecke* gibt, nicht folgen können. Sie ruht (für den ganzen Umfang dessen, was er „lokale vasomotorische Reaktion“ nennt) auf den S. 36 seiner Abhandlung vorgebrachten Einwänden gegen die „direkte Reizung vasomotorischer Nerven“, Einwänden, denen teils unsere Erfahrungen, teils diejenigen, auf die wir uns stützen, widersprechen. Wir verweisen auf unsere Erklärung des Beobachteten und beschränken uns darauf,

zu bemerken, daß wir nichts anzuführen wüßten, was zugunsten der Mitwirkung von Stoffwechselprodukten des Gewebes bei dem Zustandekommen der Strombahnreaktionen, die wir beobachtet haben, spricht. Sie sind, wie schon bemerkt, weit verwickelter, als *Ebbecke* mit unbewaffnetem Auge ermitteln konnte, und zu ihrer Erklärung ist u. a. die „wechselnde Reizung constrictorischer und dilatatorischer Nerven“ unvermeidlich; warum *Ebbecke* diese Erklärung als weniger einfach und naheliegend bezeichnet als die seinige, die Beeinflussung der Strombahn durch von der Reizung unmittelbar gesetzte Stoffwechselstörung, ist nicht einzusehen: die Kenntnisse über Constrictoren und Dilatatoren und ihr Verhalten zu Reizungen beruhen auf Beobachtungen; *Ebbeckes* Gewebsänderung in ihrer Wirkung „auf die Gefäße“ ist völlig hypothetisch und eine Hypothese von u. E. geringer Wahrscheinlichkeit, deren wir uns zu bedienen keine Veranlassung haben. Geht doch aus unseren Mitteilungen hervor, daß die Stoffwechseländerungen von Kreislaufänderungen hervorgebracht werden, nicht umgekehrt.

Nachdem wir die Wirkung mechanischer Reizung auf die Leberstrombahn in die Reihe der Wirkungen amechanischer Reize gestellt haben, von denen sie sich nur dadurch unterscheidet, daß sie örtlich strenger gebunden ist, setzen wir die Erörterung der lokalen Reaktions-eigentümlichkeiten, in der wir uns befinden und die uns zu der längeren Abschweifung veranlaßt hat, fort.

Wir waren dabei stehengeblieben, daß wir die mechanische Reizung am Nervensystem der Gefäße und der Capillaren angreifen ließen. Für die Gefäße glauben wir als Stütze noch darauf hinweisen zu dürfen, daß auch an den subcutanen Gefäßen die mechanische Reizung (Streichen mit der Nadelspitze) erst Verengerung bis Verschluß, nach einigen Minuten Erweiterung bewirkt, worauf stärkere Reizung nötig ist, um die Erweiterung aufzuheben: ein Versuch *J. Pagets* aus dem Jahre 1850(!), von *A. Vulpian* in mannigfacher Weise bestätigt (*Leçons*) und von diesem ausschließlich mit Nervenreizung erklärt. Der Versuch einer isoliert mechanischen Beeinflussung der Gefäße mit den beiden Resultaten einer primären Verengerung, die sich bis zum Verschluß steigern kann und einer sekundären Erweiterung läßt sich, wie ebenfalls *Vulpian* schon wußte, so anstellen, daß man nur an dem Nervenfaserplexus (der Adventitia von Extremitätengefäßen) operiert und die Muscularis mit ihren Nerven — durch vorsichtiges Operieren — unbeeinflußt läßt: die Durchschneidung (in der heutigen Chirurgie die Lerichesche Operation genannt) ist dann die starke mechanische Reizung, die dieselben zwei Akte am Gefäß entstehen läßt, den ersten der Verengerung, den zweiten der Erweiterung, die wir beobachtet haben. Anders wie mit Beeinflussung nur des Nervensystems läßt sich der Ablauf dieses Versuches nicht erklären; um so weniger als nach Durchschneidung der Strombahnerven und den ihr folgenden Zerfallsveränderungen derselben die Reizungswirkung lokal bleibt, also das Merkmal der Fortpflanzung verliert, das uns so nachdrücklich entgegentreten ist: hierauf haben wir schon an früherer Stelle hingewiesen und die Fortpflanzung als

Beweis dafür verwandt, daß es das Nervensystem ist, an dem die Reize angreifen.

Unsere Versuche an den Gefäßen sind im wesentlichen gleich ausgefallen, wenn wir die mechanische Reizung an den mit geschlossener Muscularis versehenen zuführenden Venen setzten, und wenn wir die völlig muskelfaserfreien abführenden Venen reizten; dort haben Muskelfasern und Endothelzellen, hier nur Endothelzellen, die dem aus Bindegewebefasern bestehenden, sich in die Gitterfasern des Läppchens fortsetzenden übrigen Teil der Wand aufsitzen, geantwortet. Wir haben an früherer Stelle angegeben, daß eine Innervation der Leberstrombahn nachgewiesen ist; nachdem wir weiter gezeigt haben, daß auch ihr Verhalten auf mechanische Reizung anders nicht verständlich wird, sind wir zu dem Schluß berechtigt und gezwungen, daß es die Beziehung des Nervensystems zu den bindegewebigen, nicht muskulären Endothelzellen ist, die ihnen annähernd dieselbe Reaktionsfähigkeit verleiht, wie sie in den Pfortaderästen besteht, in denen die Endothelzellen von den Muskelfasern zweifellos nicht einfach in ihrer Form geändert werden, sondern mit diesen reagieren; eine Reaktion, die gleichzeitig und gleich schnell erfolgt, in beiden Abschnitten z. B. zu in einem Moment sich ausbildendem Verschluß führt. Da nun die Läppchenkapillaren nicht anders gebaut sind wie die Zentralvenen und ihre Verlängerung, bleibt nichts anderes übrig, als den Capillarzellen (die unzutreffend häufig Endothelzellen genannt werden) dieselbe Erregbarkeit vom Nervensystem aus und dieselben Wirkungen der Erregung beizulegen, Wirkungen, die wir zumeist als Verengerung, der Erweiterung folgt, hier wie dort beobachtet haben.

Gehen wir zur *zonischen Reaktion im Läppchenkapillarsystem* über, so sind es unsere Versuche mit Giften, Adrenalin, Chloroform, Phosphor, Insulin, die sie in mehreren Formen vor Augen geführt haben. Auch hier bleibt nur der Schluß übrig, daß ihnen die Reizung des Nervensystems der Läppchenkapillaren, indem sie in den verschiedenen Zonen derselben verschieden ausfällt, zugrunde liegt. Wir haben nun an früherer Stelle anerkannt, daß wir nicht in der Lage sind, im einzelnen Falle die Form der zonischen Reaktion zu erklären, d. h. in kausale Beziehungen zu der Natur des Reizes und seiner Dosis zu bringen. Hier klafft also eine große Lücke, die zu weiteren Forschungen auffordert. Sie ist offenbar nicht allein durch Untersuchung an der Leber auszufüllen; wirken doch jene Gifte nicht nur auf die Strombahn dieses Organs, sondern mehr oder weniger auf die des ganzen Körpers, auch auf den Herzteil derselben. Was vor und was hinter der Leber während jener Vergiftungen an Änderungen der Weite und Geschwindigkeit, für das Herz an solchen der Arbeitsleistung, sich abspielt und an der Zirkulation der Leber und ihrer Läppchen und Läppchenzonen auf nervalem Wege auswirkt, wird

unserer Überzeugung nach die Aufklärung auf einem Gebiete bringen, dem die Ergebnisse unserer Untersuchungen nur zu Problemen, nicht zu Lösungen verholfen haben.

Auch das Kapitel der Reaktion einzelner Teile des Capillarnetzes, die in unseren Versuchen eine geringe Rolle gespielt hat, bedarf weiterer Erforschung. Wir sehen in der Tatsache den Hinweis auf die Erregbarkeit der einzelnen Capillarstrecken, die wir folgerichtig als nervale betrachten. Auf diesem Gebiete fehlt es nicht an Kenntnissen, die auf die Leber anzuwenden und zu erweitern an der soeben formulierten gemessen eine leichtere Aufgabe ist, da es sich um rein lokale Vorgänge, Steigerung und Abschwächung dessen handelt, was sich in der näheren und weiteren Umgebung der in besonderer Weise reagierenden Capillaren am Läppchenetz derselben abspielt.

Wenn wir somit auf an anderen Orten niedergelegte und auf selbst gewonnene Erfahrungen gestützt, *allen* Teilen der Strombahn eine nervale Erregbarkeit zuschreiben, die so beschaffen ist, daß sie auf geeignete Reizungen eigenartig reagieren können, so dürfen wir nicht unterlassen, zum Schluß unserer Erörterungen dieser relativen Selbständigkeit des Verhaltens der einzelnen Abschnitte der Strombahn gegenüber Nervenreizen eines Sonderfalles derselben zu gedenken, der uns die oben erwähnte, aber dort unerklärt gelassene Verlangsamung im erweiterten Capillarsystem (und zu- und abführender Venen) nunmehr zu erklären gestattet. Wir meinen die Beobachtungstatsache, daß die Arterien auf dieselbe Reizung schwächer reagieren als die Capillaren. Sie ist an anderen geeigneteren Stellen des Körpers durch mikroskopische Beobachtungen gewonnen und macht die Verlangsamung, in ihrem stärksten Grade, dem Verschluß, die Stase im Läppchenkapillarsystem verständlich, das, wie wir gesehen haben, nach Verlust der Constrictorenregbarkeit und unter Reizung seiner Dilatatoren erweitert ist. Jene Constrictorenregung in den Arterien ist, wie früher ausgeführt, eine schwächere Reizwirkung als die am Nervensystem des Capillarnetzes bestehende; auf denselben Reiz antworten die Arteriennerven schwächer als die Capillarnerven. Wir haben an der früheren Stelle den Schluß gezogen, daß in den Fällen von Erweiterung und Verlangsamung im ganzen Bereich unseres kleinen Versuchsfeldes das so gesetzte Hindernis außerhalb derselben, näher dem Herzen liegen muß.

Wir haben eben von Arterien gesprochen und damit die Pfortaderäste gemeint, die sich im Experiment genau so verhalten, wie wir es von Arterienästen kennen.

An dieser Stelle dürfen wir 3 kurze Bemerkungen anknüpfen; die für die Lehre von den örtlichen Kreislaufänderungen von allgemeiner Bedeutung sind.

Zuerst machen wir darauf aufmerksam, daß im Leberläppchen keine Zellen existieren außer den Leberzellen und den Capillarzellen; da jene für die Schwan-

kungen der Weite der Capillaren nicht in Betracht kommen, haben wir den Capillarnerven die Fähigkeit zugeschrieben, auf (nervale) Reizung das Lumen zu verengen oder zu erweitern. Wir müssen für die Leber die Rolle, die *Krogh*¹⁶) und sein Schüler *Vimtrup*¹⁷) circumcapillären contractilen Zellen, den Rougetschen Zellen, für die Entstehung der Schwankungen der Capillarweite anweisen, ablehnen, weil solche Zellen in der Leber nicht vorhanden sind, so wenig wie an den meisten übrigen Stellen der Strombahn des Säugetierkörpers.

Zu zweit sei bemerkt, daß in unseren Versuchen, mochte uns eine enge oder weite Strombahn entgegentreten, kein Anhaltspunkt dafür gewonnen worden ist, daß in jenem die Strombahn des Läppchens unvollständig, in diesem vollständig durchströmt ist, was man sich als unter Ausschaltung oder Einschaltung von Anastomesen capillaren — zwischen den annähernd radiär verlaufenden — verwirklicht, hätte vorstellen können. Die Strombahn der Leber wird, soweit unsere Erfahrungen reichen, stets in ihrer ganzen Ausdehnung durchströmt; was *Krogh* für Muskelcapillaren des Frosches festgestellt hat, gilt nicht für die Leber des Säugetieres, desgleichen nicht für viele andere Organe desselben. Verlangsamung und Stase lassen sich also nicht, mit *Ebbecke*^{4a}), unter unberechtigter Verallgemeinerung der Kroghschen Erfahrung, auf das Mißverhältnis zwischen Zufuhr und Bedarf der erweiterten und in ihrer ganzen Ausdehnung durchströmten Capillaren zurückführen, sondern müssen anders erklärt werden, so wie oben geschehen.

Das dritte und letzte, was hier Platz finden möchte, ist die Rechtfertigung, daß wir von Kontraktion — und ihrem Gegenstück, der Dilatation — als *motorischem Phänomen* sprechen. Da eine vollständige Erörterung zu weit führen würde, beschränken wir uns darauf, *Ohno*¹⁸), der jüngst die alte Quellungs- und Sekretionstheorie der Capillarzellen für die Erklärung der Änderungen der Capillarweite wiederbeleben möchte und dazu die Langsamkeit dieser Änderungen heranzieht, entgegenzuhalten, daß sie sich beim Säugetier wie in der Leber so in den anderen erreichbaren Organen äußerst rasch vollziehen; z. B. Verschluß in einem Moment, schlagartig. Um von so vielem anderen zu schweigen, was gegen jene Auffassung einzuwenden wäre und — als Kritik der Heidenhainschen Theorie vom Sezernieren des Endothels als der Quelle der Gewebsflüssigkeit und Lymphocyten — seiner Zeit eingewendet worden ist, genügt dieser Gegensatz zwischen *Ohnos* Beobachtung am Frosch und den unsrigen, um an der Auffassung der Strombahnerven als motorischer festzuhalten und zu erklären, wenn es dessen bedürfte, daß wir an Säugetieren gearbeitet haben als dem Menschen ähnlicheren Objekten.

Nach dieser Einschaltung fahren wir in der Erläuterung dessen, was wir auf unsere Reizungen in der Leberstrombahn haben auftreten sehen, fort.

Wir waren soweit gelangt, die Verlangsamung in erweiterter Strombahn zu erklären, wie wir uns erinnern, mit Verengerung der vorgeschalteten Pfortaderäste, von Segmenten derselben vor der erweiterten Capillarbahn, auf Grund der schwächeren Reizungsform der Nerven jener und der stärkeren an den aus unbekannter Ursache empfindlicheren Nerven dieser. Was daraus entsteht, ist, wie bereits an früherer Stelle bemerkt, der peristatische Zustand der terminalen Strombahn, die in unserem Falle aus den Interlobulargefäßen, dem Läppchencapillarsystem und den Zentralvenen besteht.

Dem peristatischen Zustand ist, wie ebenfalls schon angegeben, eine so große Breite seiner Stärke eigen, daß sich das dringende Bedürfnis

einstellt, über den Grad, der in unseren Versuchen, insbesondere und zunächst denen über die Leberdurchströmung während der Magenverdauung, während der Inanition, bestanden hat, nunmehr einiges ergänzende zu sagen, das sich auf Erfahrungen an durchsichtigeren Objekten stützt.

Wie wir gesehen haben, geht der peristatische Zustand in unseren Versuchen aus dem ischämischen hervor: durch Verlust der Erregbarkeit der Constrictoren, durch Erregung der Dilatatoren, zwei Momente, die die Erweiterung verursachen; durch einen geringeren oder stärkeren Grad von vorgeschalteter Arterienenge, in unserem Falle Enge der Pfortaderäste (und, woran wir nicht zweifeln, der Äste der Art. hepatica), eine Enge oder Verengerung, deren Steigerung zum Verschluß die Stase hervorbringt. Da die Stase gemäß der Erfahrung keineswegs eine Höchsterweiterung der terminalen Strombahn voraussetzt, die in hohem Maße eine Funktion der *Dauer* der Dilatatorenreizung ist, ist es der Grad der *Verlangsamung*, mit dem wir uns noch zu beschäftigen haben; und dies um so mehr, als, wie früher bemerkt, seiner Beurteilung durch Besichtigung Schwierigkeiten im Wege stehen, die unser Versuchsverfahren nicht zu beseitigen vermag.

Wir fragen also: ist die Verlangsamung in erweiterter Strombahn weit von der Stase, dem höchsten Grade derselben, entfernt oder steht sie ihr nahe? Handelt es sich um einen geringen oder um einen starken Grad des peristatischen Zustandes?

Es sind zwei Merkmale, auf die wir bei der Beobachtung angewiesen waren und uns bei unseren Aussagen über die Verlangsamung gestützt haben: den Ersatz der homogenen Strömung durch eine mehr oder minder körnige, d. h. die roten Blutkörperchen einzeln erkennbar machende, und die Verstärkung der Farbe des Blutes bis zu einem mehr oder minder ausgesprochenen Rot.

Was das erste Merkmal angeht, so haben wir es nicht auftreten sehen in erweiterten zuführenden Venen; womit ein starker Grad des peristatischen Zustandes ausgeschlossen ist. Wir haben es auch vermißt am Inhalt der Capillaren, was den Schluß zunächst, daß ein einigermaßen beträchtlicher Grad der Verlangsamung nicht bestanden hat. Und wenn wir schließlich nicht während der Magenverdauung, wohl aber in der ausgesprochenen Hungerleber-Strombahn in den Zentral- und Lebervenen eine eben merkliche körnige Strömung festgestellt haben, so dürfen wir den Erfahrungen an anderen Orten des Körpers, in denen sich die Geschwindigkeit des Capillarstromes einwandfrei beobachten läßt, die Tatsache entnehmen, daß sie nur *sehr* leicht herabgesetzt zu sein braucht, wenn das Venenblut leicht körnig geworden ist.

Daß es auf das Capillarblut in seiner Beziehung zum Gewebe allein ankommt, sei hier eingeschoben; zwischen ihm und dem Gewebe spielen sich die Stoffwechselvorgänge ab.

Die Farbe des Blutes und ihre Änderungen, ein im allgemeinen gut brauchbares Mittel zur Beurteilung der Geschwindigkeit, wird in diesem ihrem Werte, wie jeder in der mikroskopischen Beobachtung der Organe von Tieren Erfahrene bestätigen wird, durch die zunehmende Dicke der durchströmten Gewebsschicht namentlich dann beeinträchtigt, wenn es sich um eine erweiterte Strombahn handelt: der Ton des Rotes ist dunkler, wenn diese Bedingungen der Beobachtung bestehen, vielleicht weil die dicke Schicht des Gewebes (des Leberparenchys) dies mit sich bringt, vielleicht weil das Sichdecken der Strombahnschichten im dicken Gewebe in diesem Sinne wirkt. Da weiter zu berücksichtigen ist, daß das Blut der Leber in höherem Maße venös ist als das der anderen Organe des Körpers, müssen wir uns hüten, aus einem *dunklen* Rot des Blutes der abführenden Venen auf einen *hohen* Grad der Verlangsamung zu schließen.

Wenn diese Erwägungen uns zu der Auffassung bringen müssen, daß es sich um einen *leichten* Grad des peristatischen Zustandes handelt, so wird das bestätigt, wieder im Lichte der Kenntnisse, die aus Beobachtungen des peristatischen Zustandes an anderen Orten stammen, dadurch, daß wir weder während der Magenverdauung noch während des Inanitionszustandes Zeichen des Austrittes von Blutbestandteilen aus Capillaren festgestellt haben. Es hat sich keine zellfreie Flüssigkeit zwischen oder als Inhalt von „Vakuolen“ in den Leberzellbalkchen gefunden, Produkt einer Exsudation in einem „mittleren“ Grade des peristatischen Zustandes; vollends sind keine rote Blutkörperchen im Gewebe (durch Diapedese) aufgetreten, wie das bei stärkster Verlangsamung, die in Stase überzugehen pflegt, der Fall ist; es ist bekannt, daß selbst im stärksten Grade des Inanitionszustandes Nekrose von Lebergewebe ausbleibt, wie sie Stase zur Folge hat.

Wir dürfen es also als sichergestellt betrachten, daß während der Magenverdauung und auch im stärksten Grade der Inanitionswirkung ein *leichter* peristatischer Zustand besteht; auch in einem leichten Grade eines solchen ist die Erregbarkeit der Constrictoren stets stark herabgesetzt oder bereits aufgehoben.

Bei den Untersuchungen über die Giftwirkungen haben wir demgemäß aus dem Auftreten von Flüssigkeit im Leberparenchym der zentralen Zone nach Chloroformgabe auf einen daselbst verwirklichten *mittleren* Grad des peristatischen Zustandes zu schließen. Den Nekrosebezirken in einem Teil der Phosphorlebern legen wir auf Grund von anderen Untersuchungen Stase zugrunde; es handelt sich also um die stärkste örtliche Kreislaufstörung in kleinen umschriebenen Teilen des Läppchen-capillarnetzes, woraus ein Schluß auf den Grad der in der Umgebung herrschenden nicht möglich ist. Dieser Grad ist außerhalb des Nekrosebezirkes in der Phosphorfettleber vielleicht um ein Gewisses stärker als

in der Fütterungsfettleber: in beiden Fällen besteht Ischämie, die niedrigere Stufe, wie wir gesehen haben, aus der nur stellenweise die höhere und höchste, die Stase kraft des verhältnismäßig selbständigen Reaktionsvermögens von Capillarteilnetzen hervorgeht.

Wir haben der Beantwortung der Frage nach dem Grade des peristatischen Zustandes größeren Raum gegönnt, weil sie allein durch Beobachtung, wie sie unsere Beschreibungen wiedergeben, nicht befriedigend zu lösen ist. Mit Hilfe der angestellten, ebenfalls auf Beobachtungen beruhenden Betrachtungen, gelingt es, wie man sieht, zu einem Urteil in dieser sehr wichtigen Angelegenheit zu kommen. Dieses möchten wir denn auch als maßgebend betrachtet wissen, nicht die beschreibenden Angaben, die unter der Schwierigkeit des Ausdruckes zu leiden haben, wie sie sich immer da einstellen, wo Messung nicht möglich ist.

Ehe wir zu den Betrachtungen allgemeiner Art und zu den letzten Schlußfolgerungen übergehen, empfiehlt es sich, die Berechtigung unseres Standpunktes, auf dem wir die behandelten Prozesse mit Reizung des Strombahnervensystems der Leber beginnen lassen, auch in der Weise zu prüfen, daß wir untersuchen, ob er sich auf mehr oder minder allgemein anerkannte Tatsachen und Theorien stützen kann, wie sie die Literatur über die Wirkung der von uns verwandten chemischen Stoffe enthält. Dieser Versuch muß sich freilich in engen Grenzen halten, soll er aus dem Rahmen unserer Abhandlung nicht herausfallen.

Beginnen wir mit dem *Adrenalin*, so stellen wir den Satz an die Spitze, mit dem *Paul Trendelenburg*¹⁶⁾ jüngst den Stand der Kenntnisse vom Angriffsorte des Adrenalins präzisiert hat: „Überblickt man die gesamten Untersuchungen, die die Beziehungen des Adrenalins zum peripheren Nervensystem betreffen, so ist festzustellen, daß Adrenalin im wesentlichen die gleichen Wirkungen hat, wie die Erregung sympathischer Nerven“; zu dem gleichen Ergebnis ist jüngst *I. N. Langley*¹⁹⁾ gekommen; auf das Angreifen von Adrenalin an Teilen des parasympathischen Systems gehen wir auch hier nicht ein. Mit dieser Feststellung hat freilich nur ein — beträchtlicher — Teil der Forscher auf Grund von in diesem Sinne sprechenden Beobachtungen die Folgerung verbunden, daß das Mittel am sympathischen Nervensystem, in unserem Falle (an den Endorganen desselben) der Blutstrombahn angreift; die übrigen, ausgehend von der Tatsache, daß das Adrenalin Wochen und Monate unverändert wirksam bleibt, nachdem diejenigen Zerfallsveränderungen eingetreten und abgelaufen sind, die der Nervendurchschneidung folgen, ziehen die vorsichtige Fassung vor, daß das Adrenalin peripheriwarts von denjenigen Nervenendigungen angreife, die nach Durchschneidung des Nerven nicht mehr färbbar sind, etwa an einer „Zwischensubstanz“ zwischen Nerv und Muskelfaser, deren „Trophik“ nicht die des Nerven, sondern die des Muskels sei. Dieser Forderung könnten hypolemmatische endosarkoplasmatische Nervenendorgane genügen, zu deren Erforschung die Grundlage vorhanden ist; im übrigen halten wir es nicht für nachgewiesen, daß Ausbleiben der Färbung völligen Schwund von Nervensubstanz beweist.

Man darf also heute an der Hypothese festhalten, daß das Adrenalin nicht nur *wie* ein, sondern *als* ein Reiz für das Endorgan — oder einen bestimmten Teil

dieselben — des Strombahnnervensystems wirkt; wir waren also berechtigt, hier von auszugehen und werden alsbald weiteres zur Stütze anführen.

Was das Angreifen des *Chloroforms* an der Strombahn im weitesten Sinne des Wortes angeht, so wird die Alteration des Blutdruckes, die es erzeugt, auf Grund der vorliegenden Untersuchungen allgemein auf das Angreifen am Nervensystem des Herzens und der Gefäße oder beider Teile der Strombahn zurückgeführt, das sich reflektorisch abspielt. Wir haben hier besonders des extrakardialen Teiles der Strombahn zu gedenken; an seiner Beeinflussung der Art, daß erst Blutdrucksteigerung, dann Blutdrucksenkung erfolgt, eine Beeinflussung, die im Versuch zentral und *peripherisch* zustandekommen kann, lassen die Ergebnisse einwandfreier Untersuchungen vieler Forscher keinen Zweifel. Es ist also ein Teiltorgang dieser Kreislaufsänderungen, den wir in der Leber untersucht haben; und es befriedigt uns, daß seine erste Phase — mit Verengerung — in die Zeit der Blutdrucksteigerung fällt, während die 2. mit Erweiterung in der zentralen Zone — dem Zeitabschnitt angehört, in der sich die Abnahme des Blutdrucks mehr und mehr zur Geltung bringt.

Daß wir zur Wirkung des *Phosphors* auf die extrakardiale Strombahn wenig Hierhergehöriges anführen können, liegt wohl nur daran, daß ihr Verhalten nicht mit dem Eifer untersucht worden ist, den man der gleichen Wirkung anderer Gifte entgegengebracht hat; wenn nur bekannt ist, daß die Gefäßzeniren — anders wie nach Arsen — nicht gelähmt werden, so steht das nicht dem Vorhandensein *peripherisch* bedingter Kreislaufsänderungen im Wege: auf sie weisen hin die bei der Phosphorvergiftung eine besonders große Rolle spielenden Petechien und Echymosen an so zahlreichen Körperstellen; sie kommen durch Diapedesis zustande, ihr Entstehen setzt den stärksten Grad des peristatischen Zustandes — unmittelbar vor der Stase, die dann nicht ausbleibt — voraus, — verwickelte Vorgänge an der Strombahn, die bisher ohne Berücksichtigung des Nervensystems derselben keine Erklärung gefunden haben, mit Heranziehung derselben aber verständlich werden. Für eine große Gruppe solcher Diapedesisblutungen ist dies seit langem allgemein anerkannt; diese daher neurotisch genannten kommen aber auf dieselbe Weise zustande, wie alle anderen Diapedesisblutungen, die diesen Beinahmen deshalb nicht tragen, weil die Beziehung zum Strombahnnervensystem schwerer erkennbar ist. Es findet also bei der Phosphorvergiftung eine Alteration vieler Stromgebiete des Körpers statt, die mangels einer anderen befriedigenden Erklärung (die „erhöhte Durchlässigkeit“ vermögen wir nicht als solche anzuerkennen), von dem Standpunkte aus erklärt werden muß, den wir hier vertreten.

Was das Herz bei der Phosphorvergiftung (der tödlichen) angeht, so werden, wie *Hans Meyer*¹⁰) nachgewiesen hat, zuerst die endokardialen Zentren gelähmt; auch diese Tatsache kann dazu beitragen, das Angreifen des Phosphors am Nervensystem der Strombahn vorstellbar zu machen.

Des *Phlorhizins* Angriffsstort ist erst neuerdings Gegenstand der Untersuchung geworden durch *Teschendorf*¹¹), der damit eine empfindliche Lücke ausgefüllt hat. Er kommt (in einer vorläufigen Mitteilung) zu dem Ergebnis, daß „die Phlorhizinwirkung bis in gewisse Grade vom sympathischen Nervensystem beeinflußt ist“ und daß das Phlorhizin am vegetativen, speziell dem sympathischen Nervensystem angreift, wenn auch nicht nur an diesem.

Was schließlich das *Insulin* betrifft, so liegen hier keine erwähnenswerten Kenntnisse vor, daß und wie dieser Stoff die Blutstrombahn beeinflußt; wir haben also mit unseren Versuchen Neuland betreten und hoffen, den Leser davon zu überzeugen, daß es als Reiz auf das Nervensystem der Leberstrombahn, die wir vorläufig allein untersucht haben, wirkt, und zwar im Prinzip so wie alle anderen Reize.

Das Fazit der vorangehenden Ausführungen, in der vorsichtigsten Form ausgesprochen, ist, daß die von uns benutzten chemischen Reize als solche, die am Nervensystem der Strombahn — im weitesten Sinne des Wortes — oder an Teilsystemen desselben angreifen, vorgestellt werden dürfen. Wir brauchen dasselbe nicht von denjenigen Reizen zu begründen, die an der Strombahn des Magens und Darmes, zugleich mit solchen, die auf das Drüsenparenchym und die Muskulatur dieser Organe einwirken, angreifen und Vorgänge hervorrufen, mit denen die Kreislaufsvoränderungen in der Leber — über das Zentralnervensystem — gesetzmäßig verknüpft sind, so daß man auch dort von Reizungen sprechen muß, die sich an der innervierten Strombahn der Leber auswirken. Daß diese Stellungnahme auch gegenüber den anderen von uns benutzten Reizen zulässig ist, kann nicht bestritten werden; wir dürfen noch an die Erklärungen der Dermatographie erinnern, die auch für unsere „Hepatographie“ gelten und in beiden Fällen von der mechanischen Reizung des Nervensystems der Strombahn Gebrauch machen.

Wir haben also die *Zulässigkeit* des Ausgangspunktes unserer Erklärungen bewiesen. Mit diesem Ergebnis, so nützlich es auch für den Leser sein mag, brauchen wir uns freilich nicht zu begnügen. Wir werden im folgenden zeigen, daß der *Schluß geboten* ist, daß unsere Reize am Strombahnervensystem der Leber angreifen. Weiter ist auf diesem Gebiete nicht zu gelangen; denn es sind immer Schlüsse, um die es sich hier handelt, während direkte Beobachtung von unmittelbar beweisender Kraft zu gewinnen der Forschung versagt ist.

Es gilt also zu begründen, warum wir die Frage: greifen die angewandten Reize am Nervensystem oder an den Wandzellen, als welche wir glatte Muskelfasern, Capillar- und Endothelzellen in Betracht zu ziehen haben, an — uneingeschränkt so beantworten, daß wir das in Reizung versetzte Nervensystem als das erste Glied, die sich verengernde oder erweiternde Strombahnwand als das zweite Glied des komplexen Vorganges betrachten und jene Reizung als Ursache, diese motorischen Erscheinungen als Wirkung erklären. Auch in dieser Ausführung, der letzten der Strombahn gewidmeten, werden wir, so wenig wie in den vorhergehenden, allgemein-pathologisch-theoretische Erörterungen bringen; wir möchten allerdings auch den Leser bitten, nach Möglichkeit allgemein-pathologische Grundanschauungen, etwa die vom Angreifen der Reize an „der Zelle“, zurücktreten zu lassen hinter das, was die *Beschränkung auf das spezielle Thema* lehrt.

Wenn die Magenverdauung mit Hyperämie abläuft, so ist das unstreitig eine Angelegenheit der Strombahn nicht nur des Magens und der Leber, sondern es besteht zugleich in anderen Teilen des Körpers, eine andere Durchströmung, z. B. im Darm und Pankreas, wo Ischämie besteht; das umgekehrte gilt während der Darmverdauung für den Magen, die Leber und andere Organe. In beiden Fällen ist die Durchströmung der Milz anders eingestellt; desgleichen die der Nieren gemäß

dem Gehalte des Blutes an Flüssigkeit und „harmfähigen Stoffen“ in dieser und jener Phase der Verdauung. Wenn es sich um den Inanitionszustand handelt, so reagieren bekanntlich die Organe auf ihn verschieden: im Magen und Darm werden die mit Kreislaufsverstärkung verbundenen Vorgänge stark herabgesetzt, sobald die Nahrungsreize wegfallen; die Ruhe des Körpers im Hungerzustande beschränkt die Tätigkeit der einen Hälfte des Körperbestandes, der Skelettmuskulatur, womit die auf das mehrfache gesteigerte Durchströmung mit Blut, wie sie der Arbeitsleistung der Muskulatur zugeordnet ist, stark herabgesetzt wird — und das Blut auf andere Organe gelenkt wird, von welchen wir die Leber als mit Hyperämie beteiligt kennengelernt haben und an deren Seite wir die Teile, in denen der Stoffwechsel an eigenem Bestande des Körpers besonders lebhaft wird, stellen dürfen, z. B. das Fettgewebe des Körpers.

Das gleiche gilt von den benutzten Giften. Die Beeinflussung des Herzens und der extrakardialen Strombahn durch das Chloroform mit Blutdrucksteigerung und -senkung kommt in den verschiedensten Organen zustande und zweifellos nicht in allen gleichmäßig, sondern in den einen mehr als in dem anderen, wobei auch individuelle Faktoren eine Rolle spielen. Eine Phosphorischämie der Leber setzt das Bestehen von Hyperämie in anderen Körperstellen voraus, und während der Insulinischämie der Leber haben wir auch die Nieren und Ohrlöppel sehr blaß angetroffen; das Blut ist zu dieser Zeit in den großen Venen des Bauches gesammelt und *das Hirn dürfte ischämisch sein, was die Krämpfe erklären könnte*. Wenn wir noch hinzufügen, daß Phlorhizin eine Nierenhyperämie unterhält, neben den beschriebenen Typen der Durchströmung der Leber, so kann das Gesagte, das sich vermehren ließe, genügen, um den Satz aufzustellen, daß alle unsere Eingriffe sowohl direkt als indirekt die Blutverteilung in vielen Organen, vielleicht im ganzen Körper ändern. Daß die Änderungen nicht willkürlich, sondern gesetzmäßig ablaufen, ist teils nachgewiesen, teils muß es angenommen werden.

Da dem so ist, muß ein Ort im Körper vorhanden sein, von dem aus dieses gesetzmäßige Verhalten der Durchströmung verursacht und aufrecht erhalten wird. Ein solcher Ort ist für die „Zellen“ nur als das Zentralnervensystem in einem erweiterten Sinne des Wortes, der auch die ekto- und endoorganischen Ganglien und Endapparate mit umfaßt, gegeben; hier findet also die jeweilige Einstellung statt und hier wird sie aufrecht erhalten. Jede andere Vorstellung führt von dem Boden der Tatsachen hinweg auf Wege, die nicht von der Erfahrung gewiesen werden.

In dieser zwar allgemeinen, aber aus den Beobachtungen geschöpften Erkenntnis sehen wir den Beweis dafür, daß die auch sonst als berechtigt darzutuende Anschauung vom Angreifen der Reize am Nervensystem der Strombahn zutrifft. Nur einem sehr kleinen Ausschnitt aus diesem verwickelten Geschehen haben unsere Untersuchungen gegolten.

Wenn das Ergebnis dieser Überlegungen nur eine Anwendung des unbestreitbaren, allgemein anerkannten Satzes der Physiologie des Kreislaufes ist, daß die Blutverschiebungen im Körper nicht physikalisch (hämodynamisch) vor sich gehen, sondern über das — nachgewiesene — Nervensystem der in Betracht kommenden Organe, so dürfen wir denjenigen, die sich durch unsere gesamte Darstellung nicht von der Notwendigkeit seiner Anwendung auf unserem Gebiete haben überzeugen

lassen, die Aufgabe zuschieben, eine andere befriedigende Erklärung unserer Beobachtungen, auf der Grundlage des Angreifens der Reize an den Muskel-, Endothel- und Capillarzellen, vorzulegen. Eine solche Theorie besteht zur Zeit nicht und ist unseres Erachtens mit rein sachlichen Mitteln nicht möglich; auch sie müßte klar angeben, welche Rolle dem Nervensystem der Strombahn zufällt.

Nur wenig bleibt zum Kapitel der Änderungen der Leberdurchströmung anzumerken; es bezieht sich auf die Eigenart der Reaktionen der Strombahn in diesem Organ, nach unserer eingehend begründeten Auffassung ihres Nervensystems.

Hier haben wir zuerst zu erwähnen, daß eine Fluxion, d. h. eine Erweiterung der Strombahn durch Dilatatorenreizung, bei der die Constrictoren erregbar, aber nicht erregt sind und das Blut beschleunigt fließt, in unseren Beobachtungen nicht aufgetreten ist; diese Reizungswirkung tritt in anderen Organen auf schwächste Reize, schwächere als diejenigen, die Ischämie, vollends schwächere als die, die den peristatischen Zustand erzeugen, auf. Alle unsere Bemühungen, Fluxion durch Abschwächung von Reizen, die Ischämie hervorbringen, herbeizuführen, sind ergebnislos verlaufen, während sie sich an vielen anderen Orten des Körpers auf diesem Wege leicht bewirken läßt. Wir müssen also aussagen, daß die Dilatatoren der Leberstrombahn auf leichte Reizung nicht ansprechen; sie tun dies erst, wie wir gezeigt haben, nach einer Reizung von der Stärke, die Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren bewirkt.

Eine andere Eigentümlichkeit des Reagierens der Constrictoren und der Dilatatoren führen wir am besten dadurch vor Augen, daß wir den Ablauf der Adrenalinreaktion an der Leberstrombahn und in ihrem Wurzelgebiet (im weitesten Sinne des Wortes) vergleichen. Wir haben uns an der Strombahn der Zotten des Dünndarms überzeugt, daß die Anämie hier 20—40 Min. währt, denen wenige für die Leberstrombahn gegenüberstehen; und daß dort keine deutlich ausgesprochene sekundäre Phase — der Erweiterung durch Dilatatorenreizung — folgt, während sie hier kräftig und unter Umständen langwierig ist. Was für die Zottenstrombahn gilt, trifft auch für die des Pankreas zu, wo eine sekundäre Hyperämie fast immer ausbleibt.

Nach den früheren Ausführungen bedeutet das für die Constrictoren der Leber einen schon nach kurzer — maximaler — Erregung eintretenden Verlust der Erregbarkeit, und für die Dilatatoren, wenn wir die vorhin herangezogene, sich im Ausbleiben einer Fluxion äußernde Eigentümlichkeit mit berücksichtigen, eine geringe Erregbarkeit, aber nach eingetretener Erregung eine auffallend lange Dauer derselben.

Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Eigenart des Verhaltens des Nervensystems der Leberstrombahn genauer kennenzulernen und sie dann insgesamt denen anzureihen, die für das Nervensystem der Strombahn anderer Organe bekannt sind. Je zahlreicher und sicherer die Kenntnisse auf diesem Gebiete werden, desto stärker wird unsere Grundanschauung gestützt, daß den Schwankungen der Blutverteilung in den Organen das Nervensystem als das Empfangsorgan für die Reize vorgeordnet ist: wissen wir doch schon jetzt, daß dieses in seinen verschiedenen Teilen und Teilchen verschiedene Erregbarkeit hat; während

keine Kenntnisse vorhanden sind, die erlauben würden, das gleiche von den glatten Muskelfasern und sonstigen Strombahnwandzellen der Organe anzunehmen*).

Wir sind an den Schluß unserer theoretischen Ausführungen über das Verhalten der Leberstrombahn bei unseren Beobachtungen gelangt, und es ist nur noch unsere Aufgabe, den aufgefundenen gesetzmäßigen Beziehungen zwischen den Änderungen der Weite und Geschwindigkeit einerseits, dem Auftreten, Bestehenbleiben und Verschwinden des Glykogens, Fettes und Eiweißes andererseits einige zusammenfassende und ergänzende Worte zu widmen. Wir können dabei kurz sein, denn diese Beziehungen sind der eigentliche Gegenstand unserer Untersuchungen gewesen und sowohl ihr Vorhandensein als der Nachweis des kausalen Charakters dieser Beziehungen ist im Vorhergehenden ausführlich begründet.

Wir glauben also nachgewiesen zu haben, daß für ganze Läppchen und für Läppchenzonen das Verhalten der Blutströmung und die Anwesenheit jener 3 Stoffe im Leberparenchym aneinander gebunden sind, so zwar, daß jedem von ihnen je ein besonderer Typus der Durchströmung zugeordnet ist, der als Ursache der Entstehung und der Erhaltung des Stoffes zu gelten hat und durch dessen Übergang in einen anderen Typus der angehäufte Stoff aus den Leberzellen verschwindet. Wir haben auf die kausale Natur dieser Beziehungen vor allem aus den Ergebnissen unserer Versuche mit Giften geschlossen, die uns gelehrt haben, daß erst die Kreislaufsänderung, dann die Speicherung auftritt und daß in der Tat durch Überführung des einen Kreislaufstyps in den anderen das Auftreten und Verschwinden der gespeicherten Stoffe erreicht werden kann.

„Untersucht man,“ so lesen wir bei *Claude Bernard*²⁾, „die Baucheingeweide eines Tieres nach Ausführung des Zuckerstiches, so sieht man, daß die Zirkulation daselbst lebhaft beschleunigt ist. Der Nerveneinfluß scheint sich also vermittelst des Blutkreislaufes geltend zu machen. Und das läßt sich begreifen. Die Leberzellen, der Herd der Glykogenbildung, sind von einem Netz von Blutgefäßen umschlungen; wird die Zirkulation in demselben lebhafter, der Kontakt der Blutflüssigkeit mit den Zellsäften inniger, so wird auch die Wirkung auf das Glykogen lebhafter, die Umwandlung reichlicher und der gebildete Zucker unmittelbar mit fortgespült. Die Beschleunigung der Zirkulation der Leber steigert die Glykämie: so erklärt sich das Experiment.“

Was *Claude Bernard* mit dem Blicke des großen Forschers gesehen und was er in einen kausalen Zusammenhang gebracht hat, da sein Eingriff am Nervensystem der Änderung der Blutströmung und des

*) Hieran wird durch die Aufstellung eines „reticulo-endothelialen Systems“, dem die Lebercapillaren zugerechnet werden, nichts geändert. Die Berechtigung derselben ist nichts weniger als gesichert, und ein Verständnis für die Beobachtungen, die zu ihr geführt haben, wird erst eröffnet werden, wenn man die Eigentümlichkeiten der nerval bedingten Blutströmung in den in Betracht kommenden Organen berücksichtigt.

Glykogenbestandes vorausgegangen und geeignet war, die Folgen an Strombahn und Parenchym zu erklären, haben wir, von anderen Erfahrungen ausgehend und ohne den angeführten Satz zu kennen, sichergestellt und erweitert. Wir rücken unsere Erfahrungen in den Bereich solcher, die an anderen Organen gewonnen dahin lauten, daß durch Ischämie Stoffe angehäuft werden und erhalten bleiben, die durch Hyperämie zersetzt werden und schwinden. Sprechen wir von der Assimilations- und von der Dissimilationssphase des Stoffwechsels, so verläuft dieser mit anderen Worten in Beziehung des Parenchyms zum Blute und zur Blutstrombahn; diese aber ist dem Nervensystem unterstellt, an dem die Reize mit diesem und jenem Enderfolg für das Gewebe angreifen. Fassen wir die behandelten Vorgänge unter den Begriff der Ernährung, so haben unsere Versuche ergeben, daß die Leberzelle nicht sich selbst ernährt je nach ihrem oder des Körpers Bedürfnis, sondern daß sie ernährt wird am Ende von kausal verknüpften Vorgängen, deren erster die Erregung des Nervensystems der Strombahn, deren zweiter die Vorgänge an dieser und ihrem Inhalte sind, die — vermittelst der Beeinflussung der Gewebsflüssigkeit — auf das Parenchym einwirken, so daß es Stoffe aufnimmt und abgibt. Die *ganze Summe* dieser Vorgänge im Körper nennen wir Stoffwechsel und zur Kenntnis des Stoffwechsels der Leber möchten wir mit diesen Untersuchungen beigetragen haben.

Haben wir oben betont, daß die Vorgänge an der Strombahn mit dem Angreifen der Reize unmittelbar an den Wandzellen nicht erklärt werden können, so dürfen wir also nun hervorheben, daß es auch nicht gelingt, die Prozesse in der Leber allein aus dem Verhalten der Leberzellen zu erklären; es gehört die Berücksichtigung des Blutes, seiner Strombahn und des Nervensystems derselben hinzu, von Bestandteilen des Körpers, die die heutige Physiologie und Pathologie, cellular-physiologisch und -pathologisch gerichtet, vernachlässigt. Nur mit der gleichmäßigen Berücksichtigung aller Bestandteile und Vorgänge des Körpers in ihren Beziehungen gelangt man zu einer naturwissenschaftlichen — *ametaphysischen*, insbesondere *ateleologischen* — Erklärung, die der Cellulartheorie in ihrem langen Bestehen auch auf unserem Gebiete nicht möglich gewesen ist — auch nicht mit den Versuchen an explantierten Leberzellen, Versuchen, die zwar eine Speicherung von Stoffen aus der vom Experimentator gelieferten und erneuerten Nährflüssigkeit ergeben haben ohne Beteiligung der Zirkulation und des Nervensystems, deren Ergebnisse aber, metaphysiologischer Natur, nicht auf den Körper übertragen werden können, da hier die Lieferung und Erneuerung der Flüssigkeit, zu der die Leberzellen in Beziehung stehen, von der innervierten Strombahn besorgt wird.

Das Verhalten des Fettes und des Glykogens in der Leber, das im Vorhergehenden erörtert worden ist, ist erst jüngst Gegenstand ausführ-

licher Untersuchungen gewesen; beide Autoren, *Erich K. Wolff*²¹⁾ für den Fettstoffwechsel, *Hans-Joachim Arndt*¹⁾ für das Leberglykogen, stehen auf dem Boden der cellulären Theorie: sie erblicken in der „Funktion“ der „Zelle“ das für das Auftreten und Verschwinden der beiden Stoffe maßgebende Moment, ignorieren Nervensystem, Strombahn und Blutströmung und verknüpfen Beobachtungen teleologisch. So ist denn dem Leser eine bequeme Gelegenheit geboten, die Ergiebigkeit des einen und des anderen Verfahrens, des cellularphysio- und -pathologischen, das die Zelle als maßgebend ansieht und daher das Verhalten des Blutes und Nervensystems vernachlässigt, und des hier angewandten relationspathologischen, das alle Vorgänge im Körper in der von der Beobachtung ermittelten Reihenfolge in Beziehungen setzt, zu vergleichen — in bezug auf das, worauf es in der Physiologie und Pathologie *allein* ankommt: auf die Vermehrung des Besitzes an naturwissenschaftlich-kausaler Erkenntnis.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Arndt, Hans-Joachim*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924. — ²⁾ *Basler, A.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **167**. 1917. — ³⁾ *Bernard, Claude*, Vorlesungen über die Diabetes und die tierische Zuckerbildung. Deutsche Übersetzung von Carl Posner. Berlin 1878. — ⁴⁾ *Ebbecke, U.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**. 40. 1917. — ^{4a)} *Ebbecke, U.*, Ergebni. d. Physiol. **22**, 479. 1923. — ⁵⁾ *Fühner, H.*, Biochem. Zeitschr. **115**, 235. 1921. — ⁶⁾ *Ghiron, M.*, Zentralbl. f. Physiol. **26**. 1912. — ⁷⁾ *v. Gruithuisen, Fr. v. P.*, Beiträge zur Physiognosie und Eautognosie usw. München 1812. — ⁸⁾ *Krogh, A.*, Anatomie und Physiologie der Capillaren. Springer, Berlin 1924. — ⁹⁾ *Langley, J. N.*, Das autonome Nervensystem. I. Teil. Springer, Berlin 1924. — ¹⁰⁾ *Meyer, H.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **14**. 1881. — ¹¹⁾ *Müller, Joh.*, Handbuch der Physiologie des Menschen. I. Bd. 2. Aufl. 1835. — ¹²⁾ *Ogawa, S.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 89. 1912. — ¹³⁾ *Ohno, Y.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **72**. 1924. — ¹⁴⁾ *Ricker, Gustav*, Pathologie als Naturwissenschaft (Relationspathologie). Springer, Berlin 1924. — ¹⁵⁾ *Stübel, Hans*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**. 75. 1920. — ¹⁶⁾ *Teschendorf, Werner*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 40. — ¹⁷⁾ *Trendelenburg, P.*, in: Hefters Handbuch der experimentellen Pharmakologie II, S. 1162. Springer, Berlin 1920. — ¹⁸⁾ *Vimtrup, Bj.*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungs gesch. **65**. 1922. — ¹⁹⁾ *Vulpian, A.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **5**, 2. Serie, S. 5 bis 10. 1859. — ¹¹⁾ *Vulpian, A.*, Leçons sur l'appareil vasomoteur. Paris 1875. — ¹¹⁾ *Wolff, Erich K.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924.

Anhang: Literatur über das Lebernervensystem.

- ¹⁾ *v. Basch*, Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1866, S. 148. — ²⁾ *Bayliss* und *Starling*, Journ. of physiol. **16**. 1894 und *Bayliss*, Ergebni. b. Physiol. 1906. — ³⁾ *Berkley, H. J.*, Anat. Anz. 1893, Nr. 23 u. 24. — ⁴⁾ *Bernard, Claude*, Leçons sur la physiol. et la pathol. du système nerveux, I. Paris 1858. und Leçons de physiol. S. 331. Paris 1855. — ⁵⁾ *Böhm, A. A.*, und *v. Davidoff, M.*, Lehrbuch der Histologie des Menschen. Bergmann, Wiesbaden. 1898. — ⁶⁾ *Burton-Opitz, R.*, Quart. journ. of exp. physiol. **7**, 62. 1913. — ⁷⁾ *Cavazzani, E.* und *Manca, G.*, Arch. ital. di biol. **24**, 33. 1895. — ⁸⁾ *François-Franck* und *Hallion*, Arch. de physiol. 1896 u. 1897. — ⁹⁾ *Müller, L. R.*,

Die Lebensnerven. Springer, Berlin 1924. — ¹⁰⁾ *Heidenhain, R.*, in: Hermanns Handbuch der Physiologie. V., S. 230. — ¹¹⁾ *Hering*, in: Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Tiere. S. 452. Engelmann, Leipzig 1871. — ¹²⁾ *Holbrook, M. L.*, Proc. of the Americ. soc. of microscop. 1882, S. 95. — ¹³⁾ *Kiernan, F.*, Philosoph. transact. 1833. — ¹⁴⁾ *Kolatschewsky*, Arch. f. mikroskop. Anat. **13**, 417. 1877. — ¹⁵⁾ *Kolski, Wolff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **193**, 211. 1908. — ¹⁶⁾ *Kölliker, A.*, Handbuch der Gewebelehre. S. 456. Leipzig 1885. — ¹⁷⁾ *Korolkow*, Anat. Anz. 1893, S. 75. — ¹⁸⁾ *Krause, W.*, Allgemeine und mikroskopische Anatomie. S. 228. Hannover 1876. — ¹⁹⁾ *v. Kupffer, C.*, Arch. f. mikroskop. Anat. **12**, 538. 1876. — ²⁰⁾ *Macallum, A. B.*, Quart. journ. of microscop. science **27**, 442. 1887. — ²¹⁾ *Mall, F.*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1890 u. 1892, S. 410. — ²²⁾ *Nesterowsky, M.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **63**, 412. 1875. — ²³⁾ *Pal*, Wien. med. Jahrb. **3**. 1884. — ²⁴⁾ *Pflüger, E.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **2**. 1866. — ²⁵⁾ *Ranvier, L.*, Journ. de microgr. **10**. 1886. — ²⁶⁾ *Schaffer, J.*, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920. — ²⁷⁾ *Schmidt, Julius*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **126**, 189. 1909. — ²⁸⁾ *Stöhr, Ph.*, Lehrbuch der Histologie. Jena. Fischer. S. 257. 1903. — ²⁹⁾ *Theile*, in: Wagners Handwörterbuch der Physiologie. II, S. 346. Braunschweig 1844. — ³⁰⁾ *Tigerstedt, R.*, Die Physiologie des Kreislaufs. IV, Berlin u. Leipzig. Vereinigung wiss. Verleger. 1923. — ³¹⁾ *Toldt, C.*, Lehrbuch der Gewebelehre. Stuttgart, Ferdinand Enke. S. 472. 1888. — ³²⁾ *Vulpian, A.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1858, S. 6, und Leçons sur l'appareil vasomoteur **1**, 558. 1875. — ³³⁾ *Weinland, E.*, in: Nagels Handbuch der Physiologie. II, S. 427. Vieweg, Braunschweig 1907. — ³⁴⁾ *Wolf, Max*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., 1901, S. 170.