

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Leberstudien.

II. Teil.

Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und der Bindegewebshyperplasie.

1. Kapitel: Die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus.

Von

Dr. L. Loeffler,

Prosektor der Anstalt.

(Eingegangen am 1. Februar 1927.)

I. Einleitung.

Die anatomischen Veränderungen, die die Leber nach der Unterbindung ihres Ausführungsganges erfährt, werden von allen Untersuchern (*Leyden, Mayer, Legg, Charcot* und *Gombault, Chambard, Foà* und *Salvioli, Litten, Lahousse, Pick, Steinhaus, Gerhard, Beloussow, Czubinski, Jagić, Tischner, Ogata, Kodama, Hiyeda, Heinrichsdorff* u. a.) im großen und ganzen übereinstimmend angegeben. Es wurden gefunden 1. kleine umschriebene Nekrosebezirke, 2. eine allgemeine Verkleinerung der Leberzellen, 3. eine intra- und extralobuläre Bindegewebsvermehrung und eine Erweiterung und Wucherung von Gallengängen.

Die Frage, die sich anschloß, war die nach der Ursache dieser Veränderungen. Und hier gehen die Meinungen auseinander. Die größte Aufmerksamkeit erweckte die Frage nach der Ursache der Nekrose. Die meisten der Untersucher halten sie ebenso wie die Entdecker dieser Bezirke *Charcot* und *Gombault* für die Folge der direkt nekrotisierenden Einwirkung der gestauten Galle auf die Leberzellen.

Beloussow, Harley, Janowski, Abramow nehmen dazu ein Platzen der Gallencapillaren an, in Anlehnung an die bekannten Ansichten von *Eppinger*; die herausdiffundierende Galle sei die unmittelbare Ursache der umschriebenen Nekrose; *Foà* und *Salvioli, Gerhardt, Pick* und *Ogata* widersprechen ihnen mit der Begründung, keine geplatzten Gallencapillaren oder, wie *Ogata*, solche erst nach Eintritt der Nekrose und Lösung der Zellen aus dem Zellverbande gefunden zu haben; die direkte Wirkung der Galle auf die Leberzellen vertreten aber auch diese Autoren. *Pick* dagegen glaubt nicht an die Entstehung der Nekrose durch Gallenstauung, weil die Unterbrechung des Galleabflusses nicht plötzlich erfolge, sondern allmählich, da die Galle in die Gallenblase abfließen könne, und weil die Nekrose nicht fortschreite trotz Anhaltens des bestehenden Ikterus. Ebenso glaubt

Chambard nicht an die Entstehung der Nekrose durch Galle, weil diese Bezirke scharf begrenzt sind, weil sich ferner verschiedene Grade von Stärke der Zellveränderungen in einem Bezirk finden, endlich, weil einige Zellen unversehrt bleiben. *Chambard* nimmt an, daß Veränderungen der Interlobulararterien, die er bisweilen sehr stark zusammengezogen fand oder stark erweitert mit gequollenen Muskelfasern und hyperplastischem Endothel, eine Rolle spielen; welche, sagt er nicht genauer. *Janowski* und *Ruppert* beziehen die Nekrose auf den Druck der erweiterten Gallengänge, wodurch die Capillaren zusammengepreßt werden sollen; die entstehende Anämie und nachfolgende Galleimbibition bringe dann die Zellen zur Nekrose. *Jagić* schuldigt als Ursache eine von der Unterbindungsstelle fortgeleitete Entzündung an, ohne eine solche gäbe es keine Nekrose. Die Galle habe mit ihr nichts zu tun, zumal, wie er fand, die Gallencapillaren in den ersten 3 Tagen nicht erweitert, sondern verengt seien.

Die *Wucherung des Bindegewebes* erklären *Charcot* und *Gombault*, *Chambard*, *Lahousse*, *Hiyeda* u. a. damit, daß die gestaute Galle als Reiz auf die Bindegewebszellen wirke. *Litten* und *Legg* halten sie für die Folge einer in der Glissonschen Kapsel von der Unterbindungsstelle her fortgeleiteten Entzündung. Die Leberzellen sollen dann durch den Druck des wachsenden Bindegewebes schwinden (*Siegenbeek van Heukelom*, *Josselin de Jong*) oder aber, das Primäre sei der Schwund der Leberzellen durch den Druck der erweiterten Gallencapillaren (*Jagić*) und infolgedessen wachse das Bindegewebe reparatorisch (*Ogata*) oder ex vacuo (*Beloussow*). Endlich wollen wir erwähnen, daß nach Ansicht von *Beloussow*, *Foa* und *Salvioli* die Nekrosebezirke den Reiz abgeben sollen für die Wucherung des Bindegewebes und den Schwund des Parenchyms, während *Bauer*, *Canalis*, *Pick*, *Tischner* beide Prozesse als voneinander unabhängig betrachten.

Die *Gallengangswucherung* soll nach *Gerhard* durch den erhöhten Druck zustande kommen, während *Ogata* sie durch den chemischen Reiz der Galle verursacht glaubt und sie im Gegensatz zu *Pick*, *Chambard* und *Simmonds* als einen von der Bindegewebswucherung unabhängigen, selbständigen Vorgang betrachtet, jedoch als auf Grund desselben Reizes, der Galle, entstehend.

Das ist in aller Kürze das, was über die Meinung der zahlreichen Forscher, die sich mit den Folgen der Unterbindung beschäftigt haben, gesagt zu werden braucht. Daß im einzelnen jede nur eine geringe Modifikation der anderen ist, ist leicht ersichtlich. Gemeinsam ist ihnen, daß es sich für alle Autoren nur darum handelt, zu entscheiden, ob der Reiz, der auf die Zelle wirkt, sei sie eine Leberzelle oder eine Bindegewebszelle, ein chemischer oder ein mechanischer ist. Gemeinsam ist ihnen ferner, daß diese unmittelbare Einwirkung des Reizes auf die Zelle als ein Axiom hingenommen wird, und daß infolgedessen die übrigen Bestandteile der Leber, wie Nervensystem und Strombahn, nur beiläufig berücksichtigt werden. Ferner müssen wir feststellen, daß wenig geschehen ist, um diese Annahmen zu stützen.

Aus dem Rahmen fällt nur *Tischner*, der versucht hat, die anatomischen Veränderungen der Leber zu erklären unter gebührender Berücksichtigung aller Bestandteile der Leber, soweit sich deren Funktion aus Schnittpräparaten erschließen ließ. An diese Arbeit wollen wir die folgende anknüpfen und versuchen die Kenntnisse zu erweitern, und zwar auf der Grundlage der mikroskopischen Beobachtung der Folgen

der Unterbindung im lebenden Tier, einer Grundlage, die wir für unentbehrlich halten.

Die von uns angewandte Technik der mikroskopischen Beobachtung ist die gleiche wie im ersten Teil dieser Studien.

Die Unterbindung des Ductus choledochus haben wir fast ausschließlich an Kaninchen vorgenommen, im ganzen an annähernd 100 Tieren. Sämtliche Versuche wurden gemeinsam mit Herrn Dr. Kurt Dietrich, Assistenten der Anstalt, vorgenommen.

II. Beschreibung der Befunde.

Der Ductus choledochus zieht sich bei der Unterbindung mehr oder weniger stark zusammen, ein weiter Gang weniger als ein enger, und in mehr oder weniger großer Ausdehnung; sofort darauf ist er leicht erweitert und bleibt erweitert.

Im Verlauf der ersten halben Stunde bis zu etwa 3—6 Stunden nach der Unterbindung wird die Leber makroskopisch im lebenden Tier ein wenig tiefer rot als vorher. In diesem Grunde fallen Zentral- und Lebervenen durch Weite und dunkelrote Farbe ihres Inhalts auf, so daß die Lappchenzeichnung der Leber deutlicher hervortritt.

Mikroskopisch im lebenden Tier: die Capillaren und Zentralvenen samt den sich anschließenden Schaltvenen sind erweitert, das Blut in ihnen ist dunkelrot; Strömung ist nur bisweilen in einzelnen Lebervenen sichtbar. Die Interlobularvenen von wechselnder Weite. Es gibt verengte und deutlich erweiterte und mit dunkelrotem Blut gefüllte; in diesem Falle sind die vorgeschalteten Segmente verengt, wie man daran sehen kann, daß diese erweiterten Interlobularvenen plötzlich leberhiluswärts aufhören, während man sonst erweiterte Portalvenen auf lange Strecken in die Leber hinein verfolgen kann. In den erweiterten Interlobularvenen haben wir bisweilen verlangsamte Strömung gesehen.

In diesem allgemein hyperämischen Grunde fallen einzelne umschriebene Bezirke durch ihre tief dunkelrote Farbe auf. Diese Bezirke sind rundlich oder nehmen einen Sektor des Lappchens ein, liegen zumeist in der peripherischen Hälfte des Lappchens und wechseln ein wenig in ihrer Größe. In ihnen sind die Capillaren stärker erweitert, ihr Blut ist dunkler rot als im übrigen Lebergewebe; ihre Begrenzung gegen dieses ist scharf. Die Strömung in diesen Bezirken haben wir wegen ihrer tiefen Lage nicht beobachten können; dagegen sieht man, wenn man diese Bezirke etwa 20 Minuten lang beobachtet, daß die dunkelrote Farbe allmählich heller wird, und daß dann Capillaren und Parenchym sich nicht mehr voneinander unterscheiden lassen; die Zeichnung wird ganz verschwommen. Die Farbe diffus rötlich bis gelblich.

Spritzt man Tieren in der angegebenen Zeit nach der Unterbindung 15 ccm einer Lösung von *Pelikanтусche* 1:10 Teilen 0,9proz. Kochsalzlösung in die Ohrvene ein und tötet dann die Tiere durch Entbluten, so zeigen die Schnittpräparate (Färbung in Hämalaun-, Sudan- oder in van Giesonscher Lösung) folgenden Befund. Der Verlauf der Capillaren ist gekennzeichnet durch schwarze, in engen Abständen die blutkörperchenfreien Capillaren anfüllende Klümpchen. In diesem ganz gleichmäßigen Grunde sind Bezirke vorhanden, die nach Lage, Größe und Form den oben beschriebenen dunkelroten Flecken entsprechen, die *nicht* Tusche enthalten und in denen die erweiterten Capillaren, deren Kerne gefärbt sind, mit wohl erhaltenen roten Blutkörperchen gefüllt sind, die entweder isoliert erkennbar oder (optisch) verschmolzen sind. In vielen dieser Bezirke sind Blutungen vorhanden, bisweilen so starke, daß vom Parenchym nur einzelne wohl erhaltene, normal gefärbte Zellen vorhanden sind. Am Parenchym der Leber sind keine Ver-

änderungen festzustellen, weder in den nicht mit Tusche gefüllten Stellen noch außerhalb derselben. Die Gallengänge haben ein weites Lumen, wobei der Befund an den mittleren und größeren deutlicher ist als an den kleineren, interlobulären; ebenso sind mittlere und größere Pfortaderzweige und die um sie gelegenen Lymphgefäße deutlich weit, während die kleineren interlobulären nicht auffällig sind. Arterienzweige und Bindegewebe sind ohne Veränderungen.

Nach 6—12—24 Stunden: Die Hyperämie der Leber im allgemeinen ist unverändert, in einigen Fällen etwas gesteigert, bisweilen auch etwas geringer als anfangs. *Mikroskopisch im lebenden Tier:* An Stelle der dunkelroten Flecke sind hellweißlichgelbliche Bezirke getreten, in denen keine Einzelheiten mehr erkennbar sind. Die größeren haben ein Grenzgebiet von stärker erweiterten Capillaren mit tiefer rotem Inhalt als in der übrigen Leber, in einer Breite von etwa 2—3 Leberzellreihen.

Im *Schnittpräparat* entsprechen diese Stellen den bereits so oft beschriebenen Nekrosebezirken, die als *tâches claires* von ihren Entdeckern *Charcot* und *Gombault* bezeichnet wurden, die „Netzbezirke“ der deutschen Literatur. Der Größe und ihrem späteren Entwicklungsgange nach müssen wir zwei Arten unterscheiden: die kleinen, die nur wenige Zellen im Schnittpräparat betreffen, und größere, die einen etwas größeren Abschnitt eines Läppchenquerschnitts einnehmen oder sich über Teile von 2—3 Läppchen erstrecken. Die größeren unterscheiden sich von den kleineren dadurch, daß um das Gros des nekrotischen Bezirkes mikro-anatomisch ein Grenzgebiet vorhanden ist, das geringere Veränderungen zeigt als jenes; die kleineren besitzen kein Grenzgebiet.

Im Gros der *größeren Nekrosebezirke* sind die Capillaren als enge kernlose Röhrchen zu sehen, die nur vereinzelte rote Blutkörperchen, bisweilen Schatten von roten Blutkörperchen und ungefärbte körnige Masse enthalten; die nicht vermehrten weißen Blutkörperchen sind gut erhalten und normal gefärbt. In den erweiterten Maschenräumen dieses Netzes liegen die veränderten Leberzellen; der Zelleib hell, ungefärbt, wie stärkst gequollen, durchsichtig, die Kerne als Schatten, verkleinert oder auch nicht verkleinert sichtbar oder ganz geschwunden. Die so bis zur Unkenntlichkeit veränderten Leberzellen sind völlig glykogenfrei und enthalten nur soviel Fetttropfchen, wie sie vor der Unterbindung enthalten haben. Die Gitterfasern (mit Silber behandelt) nehmen keine Färbung an. Im Grenzgebiet sind die Leberzellen ein wenig verkleinert, sowohl Zelleib als Zellkern, nur wenig oder gar nicht aufgeheilt. Die erweiterten Capillaren enthalten rote und leicht vermehrte weiße, wohlerhaltene Blutkörperchen. Ihre Kerne sind gut gefärbt.

Die *kleineren nekrotischen Bezirke* stoßen unvermittelt an das umgebende Lebergewebe an. Ihre Leberzellen sind stärkst aufgeheilt, verflüssigt; Protoplasma und Kerne sind geschwunden oder es ist eine fädige Masse in der an die Stelle der Leberzellen getretenen Flüssigkeit nachweisbar. In manchen sind die Veränderungen weniger stark, Kerne und Zelleib ungefärbt, aber noch deutlich erkennbar, die Kerne verkleinert oder auch nicht verkleinert. Die Capillaren dieser Bezirke haben stets gut gefärbte Kerne; ihr Inhalt ist geschwunden oder sie enthalten vereinzelte entfärbte rote Blutkörperchen und ganz vereinzelte gut färbbare meist verkleinerte weiße (aus der Zeit vor der Unterbindung).

Das übrige Leberparenchym zeigt während dieser Zeit (bis zum 1. Tag nach der Unterbindung) eine bedeutende Abnahme des Glykogengehaltes und eine leichte Abnahme des Fettgehaltes. Nur in der Umgebung der nekrotischen Bezirke kann man einen fast völligen Schwund des Glykogens und eine Zunahme des Fettgehalts feststellen, wobei die Zone der glykogenfreien Zellen breiter ist als die Zone der fetthaltigen Zellen. Die Capillaren der fetthaltigen Zone sind eng und

mit vereinzelt roten Blutkörperchen gefüllt; die Capillarzellen unverändert. Diese Zone fetthaltiger Leberzellen wechselt in ihrer Breite; sie ist durchschnittlich etwa 2—3 Leberzellreihen breit und inkonstant sowohl an den großen wie an den kleinen Nekrosebezirken ausgebildet. Auch in derselben Leber wechselt das Verhalten an verschiedenen Stellen.

Während die Leber im allgemeinen nur leicht, eben erkennbar ikterisch ist, sind die nekrotischen Bezirke nunmehr deutlich ikterisch, und zwar bis zu dieser Zeit diffus gelblich gefärbt; in den späteren Tagen, etwa vom 3. an — das sei hier der Einfachheit halber vorweg bemerkt —, findet sich eine Ablagerung von Pigment in Körnchenform, und zwar nur in den kleineren und im Grenzgebiet der größeren, während das Gros der größeren keine oder nur ganz vereinzelte Pigmentablagerung zeigt, im ganzen früher als in der Leber im allgemeinen, wo sie sich erst vom 5. bis 6. Tage an findet. Das Pigment hat eine goldgelbe bis braune Farbe, seine Gesamtmenge ist nur sehr gering.

Das intra- und extralobuläre Bindegewebe ist aufgelockert, leicht ödematös, seine Capillaren erweitert, mit gut gefärbten Kernen und mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Gallengänge, die es enthält, sind erweitert und mit Galle gefüllt; ebenso sind die in ihm verlaufenden Lymphgefäße deutlich erweitert und mit gallig gefärbter Lymphe gefüllt. Die intralobulären „Gallencapillaren“ sind weit (vielleicht schon früher, unter Umständen schon nach 10 Minuten) und mit grünem Sekret gefüllt, in der zentralen Zone des Läppchens im allgemeinen mehr als in der peripherischen. Die interlobulären Pfortaderzweige sind nicht auffällig, während die mittleren und größeren bis zum Hilus ein weites Lumen besitzen, das mit Blut gefüllt oder leer ist. Die interlobulären Zweige der Leberarterie haben ein enges Lumen, das der mittleren und größeren ist eher eng als weit, manche sind — im Schnittpräparat — erweitert.

Hat man eine solche Leber nach der oben angegebenen Methode mit *Tusche* gefüllt, so sind alle Capillaren mit Tuschekörnchen mehr oder minder vollständig angefüllt; in den nekrotischen Bezirken ist nichts hineingelangt; kleinste und das Grenzgebiet der größeren können in offenen Capillaren wenige Körnchen enthalten. Die Umgebung, die Zone der verfetteten Leberzellen, zeigt nur ganz vereinzelte Tuschekörnchen in den engen Capillaren.

Nach 1—3 Tagen: Die gesamte Leber hat unter dem Mikroskop im lebenden Tier einen leicht gelblichen Ton. Die Erweiterung der Capillaren und Zentralvenen ist deutlich sichtbar, die Interlobularvenen sind unverändert oder, etwa vom 3. Tage an, nicht mehr zu beurteilen; an ihrer Stelle finden sich dicke weißliche Züge. Die gelblichen Flecke (Nekrosebezirke) sind im allgemeinen unverändert, man sieht vereinzelte weite und mit dunkelrotem Inhalt gefüllte Capillaren durch sie hindurchziehen. Die kleinsten konnten wir nicht beobachten.

Im *Schnittpräparat* findet man — nun in der ganzen Leber — kein Glykogen und kein Fett. Die Leberzellbalken sind leicht verschmälert, die Leberzellen verkleinert, die Kerne stehen dicht. Die Capillaren sind unverändert weit; sie sind, wie stets bisher, mit roten und wenigen weißen Blutkörperchen angefüllt; ebenso sind die Interlobularvenen — vom 3. Tage ab — erweitert, die Capillarzellen vielleicht ein wenig vergrößert. Die Arterienzweige wie oben. Die Zellen des interlobulären Bindegewebes sind vermehrt, ebenso die Fasern (die „weißlichen Züge“ in der Leber des lebenden Tieres). Sämtliche Gallengänge sind erweitert, geschlängelt, besonders die kleineren, interlobulären; ihr Epithel ist kubisch oder zylindrisch. Die Capillaren des Bindegewebes sind erweitert und vermehrt, mit roten Blutkörperchen und mit weißen in normaler Anzahl angefüllt. Im Bindegewebe liegen vereinzelte Lymphocyten.

Die *größeren* Nekrosebezirke zeigen nunmehr eine mehr oder minder vollständige Auflösung der Zellen, an deren Stelle sich Flüssigkeit befindet. Ihre Capillaren sind kernlos, ohne Lumen; oder sie enthalten stellenweise einzelne entfärbte rote und zerfallene weiße Blutkörperchen. Im Grenzgebiet sind keine neuen Veränderungen aufgetreten.

Die *kleineren* zeigen als auffälligste Veränderung Capillaren, die mit wohl-erhaltenen roten und leicht vermehrten, wohl-erhaltenen, fettfreien, weißen Blutkörperchen angefüllt sind; solche Capillaren finden sich entweder isoliert oder — meist — in ganzer Ausdehnung des Bezirks. Die Kerne der Capillaren sind nach wie vor gut gefärbt. In den Maschenräumen zwischen diesen Capillaren liegen die fädigen Massen unverändert in einer Flüssigkeit suspendiert: die Reste der zerfallenen Leberzellen, diejenigen Zellen, die von Anfang an leichtere Veränderungen zeigten, sind ihrer Form nach noch als Leberzellen erkennbar, indessen stark aufgeheilt und kernlos. Fett und Glykogen sind nicht nachweisbar.

3—6 Tage nach der Unterbindung haben die Veränderungen in der Leber weiter zugenommen und dazu finden sich Veränderungen der Nekrosebezirke folgender Art.

In den *größeren* kann der zentrale Teil bei der Sektion verflüssigt angetroffen werden; oder er ist fast völlig homogen, kernlos, capillarfrei und weist ein mehr oder weniger dichtes Netzwerk von Fasern auf, das sich nach *van Gieson* blaßrosa färbt (vermehrte, in Kollagen umgewandelte Gitterfasern; im nach *Bielschowsky* gefärbten Präparat nehmen diese Fasern keine Farbe an). Dieses Netzwerk findet sich einigermassen deutlich meist erst vom 6. Tage an. Im Grenzgebiet ist das Leberparenchym stärker verkleinert, die erweiterten Capillaren, deren Kerne vergrößert sind, sind mit roten Blutkörperchen gefüllt neben nur leicht vermehrten weißen; dazu ist ein eben erkennbarer rötlicher Ton (im *van Gieson*-Präparat) vorhanden, der von einer leichten Kollagenablagerung in Gestalt feinsten Fasern herrührt. Dieses Grenzgebiet ist nicht breiter, eher schmaler geworden. Es stößt ohne jeden Übergang an das übrige Leberparenchym an.

Das Fett, das in der Umgebung der kleineren und größeren Nekrosebezirke ist zum Teil noch vorhanden oder zum Teil verschwunden. An seiner Stelle findet sich das gleiche Fasernetz wie im Gros der größeren, nur deutlicher und stärker rot gefärbt. Während aber dort die Capillaren geschwunden sind, sind sie hier, in den kleineren, erhalten und mit roten Blutkörperchen gefüllt, die weißen sind nun nicht mehr vermehrt.

Das Fett, das in der Umgebung der kleineren und größeren Nekrosebezirke vielfach bestanden hatte in einer 2—3 Leberzellen breiten Zone, ist geschwunden; die Capillaren daselbst, die früher eng waren, sind jetzt genau so weit wie die übrigen des Leberläppchens, die Zellen gleichen denen der Leber im allgemeinen.

Am 10. Tage ist die Leber makroskopisch als deutlich verkleinert zu bezeichnen. Die Kapsel ist leicht verdickt und glatt. Die Strombahn im lebenden Tier ohne Abweichungen vom bisherigen Befund. Im *Schnittpräparat* ist in der Leber wiederum eine Zunahme der Veränderungen zu bemerken. Die Läppchen sind stark verkleinert, desgleichen die Leberzellen und die dichtstehenden Kerne. Kein Fett- und kein Glykogenehalt. In den Läppchen sind leicht vermehrte Fasern (Kollagenfasern) vorhanden; daß ihnen neugebildete Zellen anliegen (die von den Capillaren hergeleitet werden müßten), kann man nicht feststellen. Diese Fasern (vermehrte und verdickte Gitterfasern) färben sich nach *Bielschowsky* braungrau oder überhaupt nicht und nach *van Gieson* blaßrot. Die Strombahn ist in allen Teilen erweitert, die Capillaren mit roten und weißen Blutkörperchen in normaler Zahl gefüllt; in den abführenden Venen vielleicht eine leichte Vermehrung der weißen. Die Interlobularvenen sind weit, mit muskelfaserfreier,

faserig-bindegewebig verdickter Wand. Die größeren Portalvenen bis zum Hilus sind stark erweitert, ihre Wand verdickt, die Muskulatur geschwunden, die Elastinfasern im faserigen Wandbindegewebe vielleicht ein wenig vermehrt. Das extralobuläre Bindegewebe stark vermehrt, zell- und faserreich, die Elastinfasern daselbst geschwunden. In diesem Bindegewebe zahlreiche, zweifellos neugebildete Capillaren. Die großen Gallengänge sind stark erweitert, ihre Wand verdickt, muskelfaserfrei, faserig-bindegewebig, das Epithel kubisch oder zylindrisch. Die kleinsten sind deutlich neugebildet, geschlängelt mit flachem Epithel und bilden die bekannten Epithelzelldoubletten des Schnittpräparates. An den mittleren und größeren Arterienzweigen keine deutlichen Veränderungen, die kleinen nicht erkennbar.

Das Gros der *größeren Nekrosebezirke* zeigt eine Zunahme der Kollagenfasern in Form des beschriebenen Netzwerks. Das Grenzgebiet bildet eine deutliche Kapsel um das Gros und besteht aus einem dichten Kollagenfasergerüst, das Capillaren und wenige Reste der verkleinerten Leberzellen einschließt. Die Kapsel hört scharf am Zentrum auf, ist im ganzen nur 3—5 Leberzellen breit, also nicht breiter geworden; Silberfärbung dieser Bezirke ergibt das gleiche negative Resultat wie oben.

Die *kleineren Nekrosebezirke* sind nunmehr durch ein lockeres Gewirr von Kollagenfasern ersetzt, die Capillaren mit gut gefärbten, vergrößerten, länglichen Kernen versehen, mit roten Blutkörperchen angefüllt, die weißen sind nicht vermehrt, wohl erhalten, fettfrei.

Nach 20 Tagen ist die Oberfläche der deutlich verkleinerten Leber ganz gleichmäßig fein granuliert, die Konsistenz sehr hart. Die Schnittfläche ist leicht oder gar nicht ikterisch, von der Schnittfläche fließt reichlich Blut ab.

Im *Schnittpräparat* der ausgesprochene Befund der „biliären Cirrhose“.

Das Leberparenchym hat bedeutend an Masse abgenommen, die Zellen sind stark verkleinert, und zwar das Protoplasma stärker als die Kerne, sie sind pigmentiert. Die Kerne stehen dicht. Kein Fett-, kein Glykogengehalt. Die meisten Leberläppchen werden zirkulär, nur wenige nicht ganz zirkulär, von breiten Zügen zellig-faserig-hyperplastischen Bindegewebes umfaßt, das außerordentlich zahlreiche, stark geschlängelte Gallengänge, zumeist ohne Lumen, einschließt und ferner zahlreiche neugebildete, weite Capillaren enthält, die mit roten Blutkörperchen gefüllt sind. Die Interlobularvenen haben eine faserig-bindegewebige Wand, ein weites Lumen; das Bindegewebe der mittleren und größeren erweiterten Portalgefäße ist weniger stark hyperplastisch als das der interlobulären. Das Bindegewebe hat an Zellen ab-, an Fasern zugenommen. Die kleinsten Arterien im interlobulären Bindegewebe sind nicht zu unterscheiden, die mittleren und größeren bis zum Hilus haben eine deutlich verdickte Muskulatur, mit enger Lichtung. Die Zentral- und Lebervenen haben eine durch Kollagenfasern deutlich verdickte Wand; ebenso sind die Capillaren des Leberläppchens mit jetzt deutlichen, zahlreichen feinen Kollagenfasern umhüllt. Die Capillarkerne sind groß. Die Elastinfasern sind im interlobulären Bindegewebe völlig geschwunden, in der Wand der größeren Portalvenen und Arterien vorhanden; ob vermehrt, ist nicht sicher zu entscheiden. Die größeren Gallengänge sind ganz außerordentlich erweitert, mit verdickter, faserig-bindegewebiger Wand und mit einschichtigem zylindrischen oder kubischen Epithel versehen. Sie enthalten grauen, kaum ikterischen Schleim oder sind leer. Die interlobulären Gallengänge sind noch stärker geschlängelt, an Zahl stark vermehrt und bilden gewundene Züge von Epithelzelldoubletten, die im hyperplastischen Bindegewebe eingelagert sind. Das Epithel ist zumeist fettfrei, mit großen unregelmäßigen, bald länglichen, bald rundlichen Kernen. Einzelne Zellen sind pigmentiert, andere nicht. Die Gallencapillaren sind nicht mehr erweitert;

Galliothromben haben wir nicht gefunden. Um mittlere und größere Pfortaderzweige finden sich stark erweiterte Lymphgefäße mit bindegewebiger Wand, besonders deutlich am Hilus, die mit — nach *van Gieson* — grau gefärbter homogener Masse gefüllt sind. An einzelnen Stellen befinden sich in ihnen körnige, klumpige, gallig gefärbte Massen. Im neugebildeten interlobulären Bindegewebe sind Lymphgefäße nicht erkennbar.

Eine bedeutend stärkere Kollagenfaservermehrung als im Leberläppchen im allgemeinen findet sich an Stelle der früheren (*kleinen*) Nekrosebezirke. Dieses Gewebe schließt, ebenso wie früher, weite mit roten Blutkörperchen gefüllte Capillaren ein, deren Zahl vielleicht ein wenig abgenommen hat.

Neben solchen finden sich unter Umständen andere, die ein wenig größer sind und die zwischen den Capillaren nekrotische Leberzellen enthalten ohne oder mit kaum gefärbten eben erkennbaren verkleinerten oder zerfallenen Kernen, das Ganze mit einem mehr oder weniger starken rötlichen Ton (im van Gieson-Präparat), der von dem bereits beschriebenen Netzwerk von Kollagenfasern herrührt.

Die *größeren Nekrosebezirke*, diejenigen, die um ein nekrotisches Zentrum ein Grenzgebiet gehabt haben, aus dem die kollagenbindegewebige Kapsel hervorgegangen ist, haben wir nicht länger als 10 Tage verfolgen können, da die Tiere, die länger gelebt haben, keine aufwiesen.

Die *Gallenblase* zeigt von Anfang an zunehmend die gleichen Veränderungen wie die Gallengänge; ihre Wand ist schließlich durch hyperplastisches Bindegewebe verdickt, die Muskulatur geschwunden, das Lumen erweitert, das Epithel einschichtig, flach oder kubisch, fettfrei. Die anfangs und später unter erhöhtem Druck stehende Galle ist jetzt hellgrau, dünnflüssig, wenig fadenziehend.

Zusammengefaßt ergeben sich demnach als auffälligste Veränderungen, daß nach der Unterbindung des Duct. choledochus beim Kaninchen 1. eine allgemeine Hyperämie der Leberläppchen eintritt, die mit Stromverlangsamung verbunden ist; es ergibt sich ferner, daß diese Hyperämie an einzelnen Stellen stärker ist und, wie wir sehen werden, mit Aufhebung der Strömung verbunden ist; 2. daß sich eine allgemeine Verkleinerung des Leberparenchyms unter Vermehrung und Verdickung der Gitterfasern und stellenweise eine Nekrose von Läppchengewebe einstellt, endlich 3. daß sich gleichzeitig eine allgemeine sowohl inter- wie extralobuläre Bindegewebszunahme entwickelt und daß im zunehmenden Bindegewebe die Gallengänge sich vermehren.

III. Darstellung und Erklärung der Lebervorgänge.

1. Die Leber im allgemeinen.

Was geschieht bei und nach der Unterbindung des Ductus choledochus? Zunächst zieht sich, wie wir erwähnt haben, der Gang auf einige Sekunden in ganzer Länge oder nur auf eine kurze Strecke oberhalb und unterhalb der Unterbindungsstelle zusammen. Gleich darauf ist er erweitert und bleibt fortan erweitert, und zwar mit der Zeit zunehmend, er kann bleistiftdick werden. Wir beschäftigen uns nicht mit der Erklärung dieser Vorgänge an der innervierten Muskulatur des Ganges und beschränken uns darauf, zu schließen, daß eine sofortige Stauung der

Galle stattfindet, die, wie Messungen ergeben haben, unter erhöhten Druck zu stehen kommt; dieser pflanzt sich fort bis in die kleinsten interlobulären Gallengänge, die ebenfalls bereits im Verlauf der ersten halben Stunde nach der Unterbindung erweitert und mit Galle gefüllt gefunden werden; demgemäß muß auf Stauung der Galle auch im Leberläppchen geschlossen werden.

Fast unmittelbar nachdem die Gangunterbindung die Galle gestaut hat, entsteht eine Hyperämie der Leber, die, im Läppchen beobachtet, eine solche ist, bei der Capillaren und Zentralvenen und auch kurze Strecken der Interlobularvenen erweitert, während andere Interlobularvenen oder höhere Abschnitte derselben verengt sind. Die Farbe des Blutes im erweiterten Teil der Leberstrombahn — wir wollen das Läppchenetz und die zu- und abführenden Gefäßsegmente als *terminales Stromgebiet* bezeichnen — wird deutlich dunkler rot, die Strömung ist mithin verlangsamt. Diese Verlangsamung kann man bisweilen an den abführenden Venen an dem Körnigwerden der Strömung deutlich sehen. Im ganzen ist die Verlangsamung nur mittleren Grades, da sie nicht zur Vermehrung der Leukocyten im Blute führt, im allgemeinen ohne Ansammlung von zelligen und flüssigen Bestandteilen des Blutes im Gewebe verläuft und erfahrungsgemäß ganz bedeutend stärkere Grade der Erweiterung und Stromverlangsamung vorkommen. Die Ursache der Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit erblicken wir in der Verengerung der vorgeschalteten Segmente der Interlobularvenen; die Arterienzweige, die niemals sichtbar werden, hat man sich ebenfalls als verengt vorzustellen. Eine derartige Hyperämie nennen wir mit *Ricker* eine *peristatische* und erblicken mit ihm in einem bestimmten Verhalten des Strombahnnervensystems die Ursache des Verhaltens der Weite und Geschwindigkeit: auf dieselbe Reizung reagieren die Nerven des Capillarnetzes oder des ganzen terminalen Gebietes stärker als die Nerven der den Capillaren vorgeschalteten Gefäße oder höherer Segmente derselben; indem als Wirkung der stärkeren Reizung Erweiterung (durch Herabsetzung der Erregung der Constrictoren) eintritt, verlangsamt die Verengerung (durch Erregung der Constrictoren) von kleinsten oder größeren zuführenden Gefäßen die Strömung im sich peripheriewärts anschließenden Teil der Strombahn.

Das Aufträufeln von *Adrenalin*lösung in einer Dosis (1 : 10 000), die die Constrictoren der Capillaren oder der terminalen Gebiete erregt, sofern ihre Erregbarkeit erhalten ist, ist ein bequemes Mittel, sich von dem Charakter einer Hyperämie als peristatischer zu überzeugen; wir haben uns dieses Mittels zu jeder Zeit nach der Unterbindung bedient und entsprechend dem Umstande, daß es sich um einen mittleren Grad des peristatischen Zustandes handelt, stets eine herabgesetzte, kaum merkliche Kontraktion festgestellt.

Eine Zunahme der Hyperämie der Strombahn haben wir dabei nicht beobachtet; ebensowenig Auftreten von Stase, was sich daraus erklärt, daß auf die Serosa geträufeltes Adrenalin nicht so tief gelangt, daß es an zuführenden Gefäßen mit erregbaren Constrictoren angreifen könnte.

Da wir im ersten Teil dieser Studien nachweisen konnten, daß die Kreislaufsänderungen in der Leber durch Reizung beliebiger Art ihres Strombahnnervensystems entstehen, haben wir für die Kreislaufsänderungen, die nach der Choledochusunterbindung einsetzen, den Reiz zu ermitteln. Die am nächsten liegende Annahme, daß es, wie wir gesehen haben, die gestaute Galle ist, die die Reizung ausübt, werden wir im folgenden zugrunde legen und als brauchbar erweisen. Hier sei, um eine erste Grundlage zu geben, ein Hilfsversuch angeführt, aus dem sich für den capillären Teil der Strombahn ergibt, daß Galle diejenigen Kreislaufsänderungen zu bewirken vermag, die wir in der Leber beobachtet und im folgenden zu verwerten haben.

Bringt man auf die Regio mesenterii pancreatica des lebenden Kaninchens unter mikroskopischer Beobachtung einige Tropfen reiner Kaninchengalle, so tritt sofort eine starke Erweiterung der capillären Strombahn ein, der Blutstrom steht still, die Farbe des Blutes ist homogen-tiefrot, mit anderen Worten, es entsteht Stase. Verdünnt man die Galle auf etwa 1:10, so tritt nur eine leichte Erweiterung der capillären Strombahn ein, wobei die Blutfarbe ein wenig tiefer rot wird, das Blut also leicht verlangsamt fließt.

Aus dem Versuche ist also hervorgegangen, daß reine Galle Stase, verdünnte Galle eine peristatische Verlangsamung hervorbringt; jene ist eine stärkere Wirkung des stärkeren Reizes als diese, die auf schwächere Reizung eintritt.

Diese peristatische Hyperämie setzt sofort nach der Unterbindung ein und bleibt während der ganzen Zeit der Beobachtung bestehen. Sie ist also ein Dauerzustand, d. h. es fällt die Phase der Ischämie fort, wie sie in Abwechslung mit Hyperämie den Normalzustand der Strombahn bedeutet. Niemals haben wir, wir mochten untersuchen, wann wir wollten, eine ischämische Leber gesehen. Da nun gemäß dem im 1. Teil dieser Leberstudien ausführlich erbrachten Nachweis Hyperämie mit Schwund, Ischämie mit Anlagerung von Fett und Glykogen gesetzmäßig verbunden ist, so wird es verständlich, daß diese beiden Stoffe früh schwinden und nicht wieder auftreten, da eben die Phase der mit dem Auftreten dieser Stoffe einhergehenden Ischämie wegfällt und die der Hyperämie dauernd besteht.

Wir dürfen aber in der Wertung des Einflusses dieser dauerhaften peristatischen Hyperämie weitergehen. Die Erfahrungen der experimentellen Pathologie lehren, daß überall da, wo eine peristatische Hyperämie, und zwar als erste Wirkung des Eingriffes, besteht, das vorhandene Parenchym abnimmt; als Beweis kann jedes Organ dienen, in dem sich die sog. chronische Entzündung abspielt, ein Vorgangskomplex, zu dessen

Teilvorgängen wie die peristatische Hyperämie so die Abnahme des Parenchyms gehört. Da die Beziehungen zwischen dem Blut und dem Parenchym nicht in Abrede gestellt werden können, dürfen wir von der Grundanschauung ausgehen, daß der Stoffbestand der Parenchymorgane an das Verhalten des Blutumlaufs geknüpft ist, d. h. an den regelrechten, vom Nervensystem der Strombahn unterhaltenen Wechsel von geringerer und stärkerer Durchströmung; und daß das auf Nervenreizung hin eintretende Beharren des einen oder des anderen Typus der Durchströmung den Stoffbestand des Parenchyms herabsetzt, im Falle der Ischämie durch Herabsetzung des Ansatzes, im Falle der Hyperämie durch Vermehrung des Verbrauches von Substanz. In unserem Falle ist es, wie wir nachgewiesen haben, die zuerst eintretende und fortbestehende (peristatische) Hyperämie, die in dieser Anschauungs- und Erklärungsweise die Abnahme des Leberparenchyms bewirkt, und zwar durch Steigerung des Umsatzes des Zellplasmas beim Fortfallen des dem Ersatz zugeordneten Charakters der Durchströmung.

Ist diese peristatische Hyperämie bisweilen — in den ersten Tagen nach der Unterbindung — etwas stärker, so findet eine leichte Vermehrung des Flüssigkeitsaustritts statt; hieraus erklärt es sich, daß die Leberzellen etwas heller, durchsichtiger, wasserreicher (die sog. *Clarificatio* von *Hiyeda*) werden. In den späteren Tagen haben wir sie nicht mehr gefunden. Diesem Befund steht die Vakuolisierung der Leberzellen nahe, die auch wir (wie *Simonds*, *Canalis*, *Lahousse*, *Pick*, *Gerhard*, *Tischner*) gesehen haben. Auch sie verschwindet in den späteren Tagen.

Wir haben im beschreibenden Teil erwähnt, daß in den Leberzellen eine Ablagerung von Pigment stattfindet, und zwar deutlich etwa vom 5. Tage ab, bisweilen auch schon früher. *Kodama* hat Pigmentkörnchen, und zwar eisenhaltige, bereits nach 6 Stunden in den Kupfferschen Sternzellen, nach 10 Stunden in den Leberzellen gefunden, Ähnliches stellt *Gerhard*, *Bürker* und *Popoff* fest; außer diesem Pigment findet man gelegentlich auch Galletröpfchen in den Leberzellen (*Kodama*). *Thoma* bezeichnet dies Pigment als „braun, körnig, in Wasser unlöslich und von Gallenfarbstoff sehr wohl unterscheidbar“. Näheres über diese offenbar verschiedenen Pigmente, die nach der Gallengangsunterbindung in der Leber auftreten, vermögen wir aus eigenen Mitteln nicht anzugeben; wir entnehmen den mitgeteilten Angaben nur so viel, daß die langsam fortschreitende Verkleinerung der Leberzellen nicht zur sog. „einfachen“ Atrophie gehört; es finden vielmehr verwickelte Vorgänge statt, die wir nur in allgemeiner Form damit erklären, daß wir die vorher einsetzende und dauernd bestehende bleibende Änderung der Durchströmung heranziehen. Die notwendigen weiteren Untersuchungen über die Pigmente, insbesondere diejenigen, die mit der Galle und dem Ikterus zu tun haben, müssen auf dieser Grundlage vorgenommen werden.

Eingangs dieses erklärenden Teiles haben wir (unter dem Vorbehalt weiterer Begründung) die peristatische Hyperämie der Leberläppchen auf chemische Reizung bestimmten Grades zurückgeführt, die von der der Gewebsflüssigkeit der Leber sich infolge ihrer Stauung beimischenden Galle ausgeübt wird. Daß es sich um eine Hyperämie nicht nur der Leberläppchen, also des Capillargebietes der Pfortaderendästchen, sondern auch der Capillaren des Leberbindegewebes, die von den Arteriolen der Leberarterie gespeist werden, handelt, geht aus den Befunden hervor, die wir an ihm etwa von der 6.—12. Stunde ab nach der Unterbindung erhoben haben. Ehe wir mit dieser Hyperämie, die *vor* dem Einsetzen der Gewebsveränderungen der Glissonschen Kapsel einsetzt, das was sich in dieser abspielt, in Zusammenhang bringen, wollen wir einiges dafür anführen, daß die Strombahn der terminalen Gebiete auch des peripherischen Bindegewebes der chemischen Reizung durch die Galle unterworfen ist. Es handelt sich, wie man sieht, um die Frage, was mit der im Läppchen nach der Gangunterbindung entstehenden Galle geschieht.

Es ist bekannt, daß diese Frage, noch immer ein Grundproblem der Lehre von der Entstehung des Ikterus, verschieden beantwortet wird: die *Ludwigsche Schule* (*Fleischl, Harley, Kunkel, Kufferath*) hat aus dem Ausbleiben des Ikterus nach Unterbindung des Ductus thoracicus auf die Resorption der Galle durch die Lymphgefäße geschlossen. *Heidenhain* hat ihre Resorption aus dem Inhalte der interlobulären Gallengänge vertreten, die mittels der interlobulären Lymphgefäße vor sich gehe; andere Forscher lassen die Galle von den Blutcapillaren resorbiert werden, so *Bürker* in der peripherischen Zone des Leberläppchens, während die zentrale die Sekretion fortsetze. Wir glauben nicht, daß es sich hier um unausgleichbare Gegensätze handelt, und nehmen an, daß die weitere Forschung die Resorption hier — wie allerorts — als auf dem Lymph- und auf dem Blutwege vor sich gehend nachweisen wird. Für unsere Darstellung kommt es nur darauf an, zu betonen, daß aus dem Leberparenchym in die Blutbahn kein grader Weg führt, sondern daß dazwischen die Gewebsflüssigkeit geschaltet ist, die sich da bewegt, wo die Gitterfasern liegen, an dem Orte, wo der pathologische Anatom (in seltenen Fällen) Ödem nachweist und wo er das Amyloid in seinen ersten Spuren antrifft. Es genügt uns ferner, darauf hinweisen zu können, daß zwischen dem Läppchen und dem interlobulären Bindegewebe nichts Trennendes besteht; daß also im Läppchen gebildete Galle, soweit sie nicht ins Blut aufgenommen wird, bald ins peripherische Bindegewebe, der Strömungsrichtung der normalen Gewebsflüssigkeit folgend, gelangen muß; hier stehen für die Resorption Blut- und Lymphbahn, beide geschlossene Systeme, zur Verfügung, während im Läppchen Lymphcapillaren und -gefäße fehlen. Da wir, wie oben mitgeteilt,

schon bald nach der Unterbindung im interlobulären Bindegewebe erweiterte Lymphgefäße mit *gallig*-gefärbtem Inhalte, ferner vom 3. Tage an Gallepigment in Zellen des Bindegewebes (wie *Ogata*, *Popoff*) gesehen haben, dürfen wir diese Beobachtungen so verwerten, daß im Bindegewebe, das die Lymphgefäße des interlobulären Bindegewebes umhüllt, sich gallehaltige Flüssigkeit befindet, die aus ihm in den resorbierenden Teil der Lymph- und, wie anzunehmen, der Blutbahn eintritt. Wir sind also berechtigt, von der chemischen Reizung der Strombahn auch des interlobulären Bindegewebes zu sprechen und damit der Glissonschen Kapsel überhaupt, da sich deren dickere Teile nicht wesentlich anders verhalten als ihre dünne Endausbreitung, nämlich ebenfalls terminale Gebiete der Leberarterie enthalten. Von dieser Reizung muß, wie wir hier einschalten, auch die Lymphbahn in ihren ersten Anfängen betroffen werden, da auch sie als innerviert anzusehen ist; ihre Erweiterung führen wir hierauf zurück.

Wir haben mitgeteilt, daß die Capillaren des Leberbindegewebes von Anfang an erweitert, mit roten Blutkörperchen gefüllt sind; das Bindegewebe der Wand der Pfortaderzweige und Gallengänge wird aufgelockert, ödematös, die Bindegewebszellen vergrößern sich, und es findet zunächst eine Vermehrung der Bindegewebszellen, dann, vom 3. Tage an, deutlich eine Ablagerung von Kollagen in Faserform statt. Mit dem Wachstum des Bindegewebes ist ein Wachstum der interlobulären Gallengänge verbunden, wie wir ausdrücklich zeigen werden. — Das gesamte Wachstum geht sehr langsam vor sich, es vollzieht sich in Wochen, es bleibt jedoch niemals aus, wenigstens beim Kaninchen nicht. Nach 2—3 Wochen kann, wie wir gesehen haben, beim Kaninchen das voll ausgebildete Bild der „biliären Cirrhose“ vorhanden sein, wobei sämtliche Leberläppchen fast kreisförmig vom gewucherten Bindegewebe mit eingeschlossenen gewucherten Gallengängen umfaßt sind. Die im Bindegewebe eingeschlossenen Capillaren sind dann in so zahlreicher Menge vorhanden, daß sie ebenfalls als zweifellos neugebildet anzusehen sind. Die größeren und großen Gallengänge, ebenso wie die Gallenblase haben nun ein stark erweitertes Lumen, eine bindegewebig verdickte Wand, in der die Muskulatur fehlt, ein zylindrisches oder kubisches Epithel und sind prall mit ziemlich dünnflüssiger Galle oder mit grauem, schleimigem Inhalt gefüllt. Auch sie sind also nicht nur erweitert durch den erhöhten Druck, dann müßten sie eine verdünnte Wand haben, sondern sie sind, ebenso wie die kleineren und kleinsten, gewachsen, und zwar mehr in die Dicke als in die Länge; daher ist die Schlängelung nicht so auffällig wie bei den kleineren und kleinsten.

Es ist also nachweislich einige Stunden nach der Gallengangsunterbindung eine capilläre Hyperämie in der Glissonschen Scheide vorhanden; wie aus dem Ausfall des Adrenalinversuches, dem Bestehen von Ödem

und von Capillarneubildung zu erschließen, eine peristatische, mit Verlangsamung des Capillarblutes einhergehende Hyperämie, wie sie auch (in ähnlichem Grade) im Leberläppchen herrscht. Können aus dieser Hyperämie die Wachstumsvorgänge erklärt werden, die sich am Bindegewebe und an den kleinen Gallengängen, Drüsenausführungsgängen also, abspielen? Mit anderen Worten: läßt es sich — in erster Annäherung — erklären, daß eine und dieselbe Hyperämie, nicht wesentlich verschiedenen Grades, zwar das Parenchym schwinden, aber das Bindegewebe (und die Ausführungsgänge) wachsen läßt? Es gelingt das folgendermaßen.

Wenn Wachstum von Gewebe, mit anderen Worten Zunahme seiner Substanz, auftritt, so muß, dies verlangen rein logische Erwägungen, für die vermehrte Substanz eine Quelle aufgezeigt werden; eine andere als das Blut ist nicht zu nennen, das im wachsenden Gewebe vermehrt fließt, die Teile der Gewebsbestandteile des Körpers enthält und mit dem Gewebe durch die aus dem Blut stammende, das Gewebe durchströmende Gewebsflüssigkeit in engster Beziehung steht. In der gebotenen ursächlichen Betrachtung setzt also Wachstum Hyperämie voraus, die — mittels der vermehrt austretenden Gewebsflüssigkeit — mehr Stoffe ins vorhandene Gewebe führt, das aus ihnen Stoffe anlagert, also auf diese Weise wächst. Es lehren nun die Erfahrungen der experimentellen Pathologie, daß der Charakter der Hyperämie verschieden ist, wenn ein Parenchymorgan (wie die Leber eines ist) wächst, oder wenn in ihm Bindegewebe wächst: im ersten Falle, in dem das Wachstum ein typisches in dem Sinne ist, daß sich Parenchym und Bindegewebe im richtigen Verhältnis vermehren, ist auch die Hyperämie eine typische, d. h. eine solche, wie sie bei der normalen Funktion des Organs besteht und, wie wir gesehen haben, von Phasen der Ischämie unterbrochen wird. So verhält es sich also z. B., wenn der Skelettmuskel typisch hyperplastisch wird, wenn eine Niere nach Ausfallen der anderen, wenn der Leberstumpf nach Verkleinerung des Organs wächst: in allen diesen Fällen ist, wie die Beobachtung lehrt, die typische Hyperplasie als zweites an den physiologischen (typischen) Charakter der Hyperämie als erstes gebunden, derart, daß die durchschnittliche Durchströmung mit Blut verstärkt ist; hieraus schließen wir auf eine ursächliche Beziehung zwischen der verstärkten Durchströmung und dem Wachstum als Mehranlagerung.

Vom Bindegewebe, auf das es uns hier ankommt, geht aus den Untersuchungen hervor, daß diejenige Hyperämie, die es zu stärkerem Wachstum bringt, als es im Rahmen des typischen Wachstums der Organe geschieht, zum Wachstum also z. B. als Granulationsgewebe im weitesten Sinne des Begriffes, die peristatische Hyperämie ist, dieselbe, von der wir an der früheren Stelle gesehen haben, daß sie in ihrer Dauerhaftigkeit, die von Zeiten der Ischämie nicht unterbrochen ist, das

Parenchym hypoplastisch macht. Das Bindegewebe und die in ihm eingeschlossenen Drüsenausführungsgänge, zwei Gewebsbestandteile, die unbedenklich als minder verwickelt als die Parenchyme betrachtet werden können, wachsen also allein auf Grund von Mehrzufuhr, wie sie die (peristatische) Hyperämie mit sich bringt.

So erklärt sich also, wie wir glauben ohne Zwang, unter Berücksichtigung der physiologischen Beziehungen zwischen dem in der innervierten Strombahn fließenden Blut und dem Gewebe, in Berücksichtigung ferner dessen, was der Versuch über die Form der vermehrten Durchströmung gelehrt hat, die zunächst überraschende Erscheinung, daß das Parenchym (die Leberzellen) anders als das Bindegewebe und das minder verwickelte Epithel auf die nachweislich bestehende peristatische Hyperämie reagiert, jenes mit Rückbildung, dieses mit Vermehrung. Unsere, wir wiederholen, lediglich vorläufige, indessen auch grundsätzliche Erklärung, eine Erklärung, die nicht mehr, aber auch nicht weniger beansprucht, als ein erster, roher Grundriß dessen zu sein, auf dem das Gebäude einer Physiologie und Pathologie des Wachstums und der Rückbildung zu errichten sein wird, hat den Vorzug, kausal zu sein und alle Bestandteile der Organe und Gewebe zu berücksichtigen; sie verdient den Vorzug vor den Auslegungen, die man dem verschiedenen Verhalten des Parenchyms und des Bindegewebes bei der „chronischen Entzündung“ gegeben hat, Auslegungen, die die größere Empfindlichkeit des Parenchyms, die Ausfüllungsbereitschaft des Bindegewebes (seine „Vakatwucherung“) und dergleichen verwenden und Nervensystem, Blutbahn und Blut vernachlässigen.

Auch die Glissonsche Scheide beherbergt, wie wir nicht vergessen dürfen zu berücksichtigen, Parenchym, so die glatte Muskulatur insbesondere der größeren Gallengänge. Wir haben berichtet, daß sie, wie bestimmt anzunehmen, durch nervale Reizung gelähmt werden; die Reize stellen der mechanische der unter erhöhtem Druck stehenden Galle, und wohl auch die sich der Gewebsflüssigkeit ihrer Wand beimischende Galle dar. In diesen erweiterten größeren und größten Gallengängen — und in der Gallenblase — nimmt die Muskulatur ab und schwindet, während faseriges Bindegewebe sich vermehrt; wir führen das, so wie oben geschehen, auf die peristatische Hyperämie zurück, die in der terminalen Strombahn der Leberarterie und ihres Astes, der Art. cystica, herrscht.

Schließlich ist noch der Gewebsveränderungen der Lebergefäße erklärend zu gedenken, und zwar der in der Glissonschen Scheide gelegenen: von den Arterien die fibröse Umwandlung und Verdickung der Wand der erweiterten Endstrecken und die Hyperplasie der Wand, insbesondere ihrer Muscularis in den größeren engen Strecken bis zum Hilus; von den erweiterten Portalvenen die fibröse, mit Muscularis-

schwund einhergehende Verdickung der Wand, die ebenfalls bis zum Hilus reicht.

Was zuerst das Verhalten der Weite angeht, so haben wir mitgeteilt, daß die Interlobularvenen und etwa noch kurze sich anschließende Strecken zunächst verengt, dann erweitert sind; von den Arterienendstrecken gleichen Calibers, die sich nicht beobachten lassen, nehmen wir das gleiche an. Es liegt nahe, für diesen Übergang zur Erweiterung den Einfluß der aus dem Leberläppchen in die Glissonsche Kapsel gelangten Galle verantwortlich zu machen, der sich von einer gewissen Zeit ab an den Endstrecken zur Geltung bringt, die nachweislich die empfindlichsten sind. — Von den Endstrecken bis zum Hilus verhalten sich, wie gesagt, Arterie und Vene verschieden, sowohl was Weite als die sich entwickelnden Wandveränderungen angeht.

Zur Erklärung der Arterienveränderungen verweisen wir auf die ausführliche Mitteilung *Fritz Langes*, aus der hervorgeht, daß auf die Dauer erweiterte Arterien eine fibröse Wand erhalten, in der die Muskulatur schwindet, auf die Dauer verengte Arterien eine auch an Muskulatur hyperplastische Wand erhalten; es würde zu weit führen, hier wiederzugeben, wie sich das im einzelnen vollzieht, und es sei nur so viel bemerkt, daß *Lange* die Gewebsveränderungen der Arterien ohne adventitielle Strombahn (eine solche ist der intrahepatische Teil der Leberarterie) auf Grund seiner Versuche zurückführt auf die Menge und Bewegungsgeschwindigkeit der aus dem Wandplasma des Blutes stammenden Flüssigkeit, die die Arterienwand durchströmt: je nach der nervalen Einstellung der Weite vermehrt und beschleunigt im zusammengezogenen, vermehrt und verlangsamt im erweiterten Zustand; dort mit typischer, also auch muskulärer Hyperplasie als Wirkung, hier mit Bindegewebsvermehrung und Parenchym-(Muskelfaser-)Schwund, Wirkungen, die ebenso zu erklären sind, wie dies vom peristatischen Zustande mittleren Grades gilt, in dem ebenfalls vermehrte Flüssigkeit, flüssiges Exsudat aus den Capillaren verlangsamt das Organ durchströmt. Die zweite Wirkung stellt sich, wie gesagt, in den erweiterten dünnen Endstrecken der Leberarterie ein auf Grund dieser Erweiterung; die erste Wirkung in den bis zum Hilus reichenden verengten dicken Strecken. Diese typische Arterienwandhyperplasie entsteht und besteht überall im Körper, wo ein chronischer peristatischer Zustand in den terminalen Gebieten — mit Parenchymabnahme und Bindegewebszunahme — vorhanden ist; die sie veranlassende Arterienverengung kann herzwärts außerordentlich weit reichen, demgemäß ist in unserem Falle, wie erwähnt, die typische Hyperplasie als ihre Wirkung bis zum Leberhilus festgestellt worden; vielleicht reicht sie noch weiter.

Über die Ernährung der Wand von Venen liegen bisher keine genügenden Untersuchungen vor; wir können daher nicht von allgemeinen

Kenntnissen ausgehen, sondern müssen uns auf Schlüsse beschränken, die an unserem Gegenstande gewonnen sind. Da liegt es nun nahe, die Vene mit ihrer Muskulatur den im selben Bindegewebe gelegenen muscularishaltigen Gallengängen an die Seite zu stellen und die peristatische Hyperämie in den terminalen Gebieten der Leberarterie, des „*Vas nutriens*“ nicht der Leber, wohl aber der Glissonschen Kapsel und der in ihr eingeschlossenen Bestandteile, dafür zur Erklärung heranzuziehen, daß, wie in den Gallengängen, so auch in den Pfortaderzweigen und -ästen die Muskulatur schwindet und vermehrtes faseriges Bindegewebe auftritt; ein Vorgang, der mit zunehmender Erweiterung einhergeht, da die innervierte Muskulatur, Grundlage des Tonus, verlorengeht, und dem vielleicht eine nervale Parese als Wirkung der Verlangsamung des Capillarblutes im Leberbindegewebe vorausgeht. Die nachweislich im Läppchencapillarnetz fortbestehende Verlangsamung des Blutes erklärt sich leicht daraus, daß der geringe Druck im Pfortaderstamm nicht genügt, dem Inhalt des erweiterten intrahepatischen Stromgebietes die normale Geschwindigkeit zu verleihen. Vielleicht trägt auch eine Verengung des Stammes der Pfortader dazu bei, die Verlangsamung des Pfortaderblutes in seiner erweiterten Strombahn zu unterhalten; dies zu entscheiden, muß weiteren Untersuchungen überlassen werden.

In unserer Darstellung des Verhaltens der Weite der in der Glissonschen Kapsel enthaltenen Gefäße haben wir die verdünnte Galle als Reiz nur für die Endstrecken zur Erklärung herangezogen; mit der Maßgabe freilich, daß die in den terminalen Gebieten von ihr gesetzte Reizung so wirkt, daß die zum peristatischen Zustand gehörige Verengung der Leberarterie bis zum Hilus reicht. Darin ist die Auffassung enthalten, daß die Galle auf das Nervensystem der *größeren* Arterien und Venen nicht wirkt; dies dürfte unbedenklich als zutreffend unterstellt werden, da Gefäße großen Kalibers wesentlich weniger erregbar sind als die zu den terminalen Gebieten gehörigen. — Zu der Rolle, die wir der Leberarterie als dem „*Vas nutriens*“ nicht der Leber, aber der in der Glissonschen Scheide enthaltenen Hohlorgane zugeteilt haben, werden wir uns im folgenden Teil der Leberstudien äußern, der die Folgen der Unterbindung der Leberarterie behandeln wird.

Es bleibt noch übrig zu erwähnen, daß die Kollagenfaservermehrung in den muskelfaserfreien Zentral- und Schaltvenen (die herzwärts folgenden Stellen haben wir nicht untersucht), Venen, die keine Capillaren in der Wand besitzen, so zu erklären ist, wie die Faservermehrung im Läppchen; werden doch diese Venen von derselben Gewebsflüssigkeit ernährt, wie sie vermehrt und verlangsamt im Läppchen sich bewegt und Kollagenfasern entstehen läßt.

Das Nervensystem der Blut- und Lymphbahn der Leber, von den Capillarnerven bis zu den Gefäßen am Hilus, und das Nervensystem der Muskulatur der

Gallengänge haben wir nicht auf Strukturveränderungen untersucht, so daß wir zur Erläuterung nichts zu sagen haben. Wir haben nur Funktionsänderungen des Nervensystems aus Vorgängen in diesen innervierten Organen erschlossen, die anders nicht erklärt werden können; solche Funktionsänderungen verlaufen ohne nachweisbare Strukturveränderungen. Was an Strukturveränderungen im Bereich der peristatischen Hyperämie auftritt (z. B. Vermehrung des Nervenbindegewebes, Abnahmevorgänge im Nervengewebe) betrachten wir ebenso wie den gleichen Vorgang in anderen Parenchymorganen; wie sie auf die geänderte Funktion des Nervensystems weiter ändernd wirken, wie also primäre Reizung einerseits, sekundäre Strukturveränderungen in ihrem Einfluß auf Reizbarkeit und Reizung andererseits zusammenwirken, ist eine allgemeine und spezielle Aufgabe der Forschung, die wir nur formulieren können.

Anhangsweise möchten wir noch kurz rechtfertigen, daß wir im beschreibenden Teil von gewachsenen (interlobulären) Gallengängen gesprochen haben mit fast dem gleichen Rechte, wie von Leberparenchym gesprochen wurde: denn die sozusagen naive Betrachtung kann u. E. nicht umhin, in den vermehrten Schläuchen mit kubischem Epithel, die man im vermehrten Bindegewebe antrifft, dasselbe zu erblicken, was in der normalen Leber als (interlobuläre) Gallengänge bezeichnet wird. Wir haben im erklärenden Teil an diesem Gebrauch festgehalten, weil die Vermehrung von Bindegewebe und Drüsenausführungsgängen (ihre atypische, besser paratypische Wucherung) so viele allgemein anerkannte Beispiele in der pathologischen Anatomie hat, daß es sehr triftiger Gründe bedürfen würde, um diese Auffassung unhaltbar zu machen.

Wir verzichten darauf, das zu berichten, was, wie bekannt, eine Anzahl von Untersuchern auf dem Gebiete der „Cirrhose“ veranlaßt hat, nicht von gewucherten Gallengängen, sondern von verkleinerten Leberzellen (der peripherischen Zone des Läppchens) bestimmt zu sprechen oder diese Deutung vorzuziehen; aus neuester Zeit seien *Herxheimer* und *Gerlach* genannt, die das Thema auf Grund von Untersuchungen der akuten Leberatrophy und der Cirrhose behandelt haben und zu dem Ergebnis gekommen sind, „daß es sich bei den fraglichen Zellbildungen um Abkömmlinge der Zellen des Leberparenchyms handelt“.

Im folgenden wollen wir kurz aufzählen, was uns veranlaßt hat, an der Erklärung der epithelialen Einschlüsse im vermehrten interlobulären Bindegewebe als vermehrte kleinste Gallengänge für unseren Fall, den der biliären Cirrhose nach Gangunterbindung, festzuhalten.

1. Würden Leberzellen der peripherischen Zone in die schlauchförmigen Gebilde allmählich und zentralwärts fortschreitend umgewandelt werden, so müßten sich Zwischenformen zwischen Leberzellen und den Zellen der Schläuche finden lassen. Das ist nicht der Fall; die Zellen der schlauchförmigen Gebilde sehen von Anfang an und dauernd stets gleichmäßig aus, anders wie Leberzellen, auch verkleinerte. Wo Leberzellen, wie besonders im Grenzgebiet der Nekrosebezirke, allmählich

kleiner werden, erhalten sie nicht das Aussehen der Schlauchzellen; die Kerne dieser sind übrigens durchaus nicht klein, sondern groß.

2. Die Schläuche sind viel zu lang, als daß sie aus Leberzellen hervorgegangen sein könnten; man müßte also nach der Verkleinerung eine Wucherung der Leberzellen annehmen, etwa nachdem sie ins vermehrte peripherische Bindegewebe gelangt seien. Dafür haben sich keine Anhaltspunkte ergeben. Die Grenze zwischen Leberparenchym und interlobulärem Bindegewebe ist stets scharf, die Anordnung der Capillaren dort stets die dem Leberläppchen zukommende, hier unregelmäßig.

3. Pigment und Fett haben wir sowohl in Leberzellen als in den Zellen der Schläuche als in unzweifelhaften Gallengängen gefunden; der Gehalt an diesen Stoffen entscheidet also nicht für die eine oder andere Auffassung.

4. Galliger Inhalt in den Schläuchen beweist nicht eine Sekretion aus den Zellen dieser, sondern ist aus der bestehenden Gallestauung verständlich.

2. Die umschriebenen (Nekrose-) Veränderungen in der Leber und ihre Umgebung.

Ist die leichte peristatische Hyperämie mit ihren Folgen für das Gewebe die Wirkung der Galle auf die Leber im allgemeinen, so tritt als weitere Wirkung in umschriebenen Stellen des Organs eine Verstärkung der Hyperämie ein, die eingangs beschriebenen tiefroten Flecke. Sind dort die Capillaren nur leicht, so sind sie hier stark erweitert; herrscht dort ein leichter Grad der Stromverlangsamung, so besteht hier Stase. Als Beweis dessen dürfen wir zunächst anführen, daß sich Stasecapillaren als erweitert und mit homogenem dunkelroten Inhalt versehen so deutlich von verlangsamt durchströmten abheben, daß eine Verwechslung mit solchen für jeden, der sich in die mikroskopische Beobachtung der Leber des lebenden Tieres eingearbeitet hat, ausgeschlossen ist; es kommt hinzu, daß wir zuweilen die in Rede stehenden Bezirke mit roten Blutkörperchen durchsetzt angetroffen haben: Diapedesisblutung geht der Stase unmittelbar voraus, und der stärkste Grad der peristatischen Verlangsamung des Capillarblutes, der die Erythrodiapedese entstehen läßt, geht in der Regel in Stase über. Ferner dürfen wir anführen, daß sich diese Bezirke beim Entbluten nicht entleeren, sondern völlig unverändert bestehen bleiben. Wenn sich auch stärkst erweiterte Capillaren mit im Leben stark verlangsamter Strömung, also bei schweren Graden der peristatischen Hyperämie, nicht entleeren, so ist doch jener Befund wertvoll, weil in der blutleer gemachten Leber die oben angegebenen Eigenschaften der Stase-Capillargebiete durch Kontrastwirkung besonders deutlich werden. Auch im Schnittpräparat haben wir den homogenen, aus (optisch) verschmolzenen roten Blutkörperchen

bestehenden Inhalt der Stasecapillaren nachweisen können. Endlich aber dürfen wir anführen, daß sich diese Bezirke intravital nicht mit Pelikantusche füllen lassen. Während durch eine derartige Einspritzung von etwa 10—20 ccm in die Ohrvene des lebenden Tieres nach der Unterbindung die ganze Leber schwarz wird, indem die Capillaren mit Tuscheilchen sich anfüllen, bleiben diese Stasebezirke völlig frei von Füllungsmaterial. Dies kann man schon im Verlauf der ersten halben Stunde nach der Unterbindung feststellen und sich überzeugen, daß die tusche-freien Bezirke nach Lage, Größe und Form den späteren Nekrosebezirken durchaus entsprechen.

Wir erwähnten schon, daß, ehe Stase eintritt, eine mehr oder weniger starke Blutung erfolgen kann, nach den darüber vorliegenden, in günstigen Versuchsfeldern gewonnenen Erfahrungen dann, wenn die Stase langsam eintritt, langsamer als sonst. Auch diese Bezirke lassen sich nicht mit Tusche füllen.

Haben wir die in der Leber im allgemeinen herrschende Stromverlangsamung (mittleren Grades) auf eine nerval bedingte Verengung von Segmenten der Interlobularvenen durch Constrictorenreizung entsprechenden Grades zurückgeführt bei Erweiterung der zugehörigen Lappchencapillaren, so dürfen wir hier für den Stromstillstand auf einen Verschluß von Interlobularvenen schließen, der, ebenfalls nervalen Ursprungs, durch einen stärkeren Reiz hervorgebracht wird; ist solch ein Ästchen verschlossen, so steht das Blut in dem von ihm abhängigen erweiterten Capillargebiet still. Demgemäß sehen wir, daß die meisten dieser Bezirke in der peripherischen Zone des Leberlappchens gelegen sind oder sich auf Serienschnitte bis an die Peripherie heran verfolgen lassen, während die Spitze nach der Zentralvene zu gerichtet ist (so auch *Hiyeda*). Dieser Verschluß einzelner Interlobularvenen ist die Ursache dafür, daß man diese Bezirke im lebenden Tier nicht füllen kann; andererseits ist umgekehrt diese Tatsache ein willkommener Beweis für den Verschluß der Interlobularvenen.

Ist die peripherische Lage der Bezirke, in denen Stase herrscht, die Regel, d. h. stehen sie zumeist mit den Interlobularvenen (oder kleinsten Ästchen derselben) in Zusammenhang, so gibt es unzweifelhaft auch Bezirke, in denen sich dieser Zusammenhang nicht nachweisen läßt. So haben wir unter bestimmten Umständen zahlreiche kleinste sublobuläre Bezirke gefunden, die im Schnittpräparat sämtlich völlig rund waren; deshalb und da diese Bezirkchen, 3—5 in jeder Lappchenschnittfläche, ganz regellos, ebenso häufig in der zentralen wie in der peripherischen Zone lagen, dürfen wir schließen, daß es Fälle gibt, in denen diese Stasebezirke nicht mit der Peripherie, d. h. mit einer Interlobularvene zu tun haben, sondern durch rein capilläre Vorgänge entstehen. In diesem Fall kann also die Stase nicht auf dem Verschluß einer Interlobularvene beruhen,

sie muß durch Verschluß von Capillarsegmenten zustande gekommen sein. Daß dies möglich ist, haben wir in Ergänzungsversuchen nachweisen können. Erzeugt man nämlich durch Druck von geeigneter Stärke mit einem Stecknadelkopf einen der Größe eines solchen entsprechenden (unter Diapedesisblutung entstehenden) Stasebezirk unmittelbar unter der Serosa, so sieht man bei den so hergestellten günstigen Beobachtungsbedingungen unter dem Mikroskop, daß dieser dunkelrote Fleck von einem anämischen Ring umgeben ist, der etwa 1—2 Leberzellen breit ist. Den gleichen Hergang müssen wir demnach auch für diese Stasebezirke kleinsten Umfanges annehmen, d. h. in diesem Falle kommt die Stase zustande dadurch, daß gleichzeitig mit dem Entstehen der Capillarerweiterung in dem kugeligen Bezirk ein Verschluß von Capillarsegmenten in einer dünnen Zone ringsum herbeigeführt wird, der bewirkt, daß das Blut in Stase versetzt wird, und verhindert, daß sich diese Bezirke füllen lassen.

Ist die Stase eingetreten, dann verlieren die roten Blutkörperchen ihren Farbstoff. Die vorher erkennbare Zeichnung (der mit Staseblut gefüllten Capillaren, des hellgrauen Parenchyms) wird verschwommen (mikroskopisch im lebenden Tier). Der Bezirk sieht dann hellrötlich, schließlich gallegelb aus. Dieser Vorgang erfolgt auffallend rasch, wir konnten ihn unter unsern Augen im Verlauf von etwa 20 Minuten sich vollziehen sehen. In manchen Fällen geht er noch schneller vonstatten. Im Verlauf der nächsten Stunden oder in den nächsten Tagen erscheinen dann weitere Stasebezirke, worauf wir zurückkommen werden.

Die mikroanatomische Untersuchung ergänzt das Gesagte dahin, daß es sich um eine Zerstörung der roten Blutkörperchen des Staseblutes handelt; die vorher erweitert gewesenen Capillaren sehen danach wie zusammengefallen aus. Nur bisweilen findet man in offenen Capillaren Schatten von roten Blutkörperchen oder eine eben erkennbare krümelige Masse; die weißen Blutkörperchen bleiben länger erhalten, nehmen noch Farbstoff an, ebenso bleiben die Capillarzellen noch längere Zeit, 1—2—3 Tage lang, färbbar. Die Ursache für die rasche Auflösung der Blutkörperchen erblicken wir in der Durchtränkung mit galliger Flüssigkeit, deren Eindringen die Farbe der Bezirke verrät; Galle löst rote Blutkörperchen auf, wie aus Versuchen und Angaben von *Hühnefeld*, *v. Dusch*, *Kühne*, *Röhrig*, *Löwit*, *Rywosch*, *Kretz* u. a. hervorgeht, und zwar sind es danach besonders die Gallensäuren, bzw. deren Salze, die diese Wirkung entfalten.

Diesen Vorgang hat, nach seinen eigenen Worten wohl als erster, *Hühnefeld* bereits im Jahre 1840 beschrieben. Er versetzte Frosch-, Menschen- und Schweineblut mit einer geringen Menge eingedickter Ochsen-galle: „Das Blut wurde sofort klar, die Blutkörperchen verschwanden augenblicklich. Auch andere Gallen: Menschen-, Hunde-, Schweine-, Katzen-, Kaninchengalle, zeigten im wesentlichen

dasselbe Verhalten. Bei Fischgalle verlief der Vorgang etwas träger, Schweinegalle löste die Blutkörperchen nur sehr schwach.“

Sehr eingehende Untersuchungen stammen ferner von *Th. von Dusch* (1854), der sowohl gewöhnliche Galle als auch ihre einzelnen Bestandteile verwandt hat, glykocholsaures Natron, taurocholsaures Natron, Taurin und cholsaures Natron, mit dem gleichen Ergebnis wie *Hünefeld*. Bei einer Mischung von gleichen Mengen Blut und frisch filtrierter Galle desselben Tieres auf einem Uhrglas wird das Gemenge nach 2 Stunden fast vollkommen klar und durchsichtig, und bei einer Mischung einiger Tropfen defibrinierten Menschenblutes mit einem Körnchen von glykocholsaurem Natron bildet sich nach einigen Minuten um das Körnchen ein hellroter, durchscheinender Hof, der immer weiter nach der Peripherie hin fortschreitet, in dem Maße, als sich das Salz auflöst. Nach 10 Minuten ist alles Blut in eine hellrote, durchscheinende Flüssigkeit verwandelt, „in der man durch das Mikroskop keine Spur von Blutkörperchen mehr entdecken konnte“.

Nach *W. Kühne* sieht man, wenn man zu 1 Tropfen einer Lösung von gallensaurem Salz 1 Tropfen Säugetierblut hinzufügt, unter dem Mikroskop, daß die roten Blutkörperchen, „ohne ihre napfförmige Gestalt vorher zu verändern, ohne merklich an Größe zuzunehmen und ohne an Schärfe ihrer Konturen einzubüßen, ganz plötzlich verschwinden“; dabei wirken Lösungen der gallensauren Salze „von der größten bis zur geringsten Konzentration ganz in derselben Weise, nur mit dem Unterschiede, daß eine mehr oder minder große Anzahl Blutkörperchen dadurch aufgelöst werden“.

Welche Folgen hat die Stase für das Parenchym? Dazu bemerken wir vorerst, daß wir von „Folgen“ zu sprechen berechtigt sind, weil man, wie geschildert, nachweisen kann, daß nicht die Parenchymveränderungen, sondern die Stase das erste ist, was man sehen kann; erst nach Eintritt der Stase erfolgt die Nekrose der Leberzellen mit Kernverlust und Aufhellung infolge Wasseraufnahme. Niemals findet man nekrotische Leberzellen ohne Stasecapillaren oder deren Folgezustand, wohl aber findet man im Beginn Stasecapillaren ohne Nekroseveränderungen des Parenchyms. Daraus müssen wir schließen, daß die Stase, d. h. die Aufhebung der Beziehung der Leberzellen zum strömenden Blut, die Ursache der Nekrose ist. Die Nekrose beruht also nicht auf Anämie, sondern die Anämie wird vorgetäuscht dadurch, daß die roten Blutkörperchen rascher als sonst aufgelöst sind, wie wir gesehen haben, durch den Einfluß gallehaltiger Flüssigkeit.

Die Nekrose hat in diesem Falle einige Eigentümlichkeiten, die nun zu erklären sind; das sind erstens der rasche Verlauf der Aufhebung der Kernfärbbarkeit, zweitens die Quellung, drittens der rasche Verlauf der Auflösung der Zellen und Kerne; es läßt sich nachweisen, daß diese Eigentümlichkeiten darauf beruhen, daß die Nekrosebezirke von Flüssigkeit durchströmt werden, die aus der Blutbahn der Umgebung stammt.

Daß die Bezirke dieser Flüssigkeit zugänglich sind, ergibt sich aus Versuchen *Beloussows*, der nach der Methode von *Chrzonszczewsky* lebenden Tieren nach der Unterbindung Indigocarmin einspritzte; der Farbstoff drang in die Nekrosebezirke ein. Daß dem so ist, wird auch durch die gallige Färbung der Nekrosebezirke bewiesen; da sie mit der

Zeit an Stärke zunimmt, muß es sich um eine nicht nur ein-, sondern durchdringende, in Bewegung befindliche Flüssigkeit handeln. Ihre Quelle ist das flüssige, zellfreie Exsudat, das das Sekret des Leberparenchyms mit sich führt und aus den, wie wir gesehen haben, vermehrt und verlangsamt durchströmten Capillaren des Organs stammt, in dem ein peristatischer Zustand (mittleren Grades) besteht; diese Flüssigkeit durchströmt also die Stasegebiete.

Hieraus erklärt sich zunächst die rasche Aufhebung der Kernfärbbarkeit des Leberparenchyms.

Daß Galle (und gallehaltige Flüssigkeit) sehr rasch die Kernfärbbarkeit aufhebt, geht aus Versuchen von *Legg*, *Steinhaus*, *Chambard* und *Hiyeda* einwandfrei hervor.

Bringt man nach *Steinhaus* dem lebenden Tier entnommen, Leberstückchen in gallehaltige Flüssigkeit und stellt sie in den Thermostaten bei 37°, so nehmen jene im Gegensatz zu den Vergleichsstückchen (in physiologischer Kochsalzlösung) keine Kernfarbstoffe mehr an. *Steinhaus* untersuchte nach 6 Stunden, *Hiyeda* fand unter gleichen Umständen dasselbe bereits nach 1 Stunde; *Chambard* brachte Leberzellen von Meerschweinchen in Galle und stellte fest, daß der Kern „sehr bald“ verschwand und die Leberzellen „très pâles et finement granuleuses“ wurden, ohne ihre Form zu verändern. *O. Wyss* schließlich fand, daß in ikterischen Lebern menschlicher Leichen Kernfärbbarkeit nur besteht, wenn sie frisch untersucht werden. Wir selbst haben einige derartige Versuche mit Nierenstückchen gemacht, mit dem Ergebnis, daß man schon nach 10 Minuten einen deutlichen Unterschied in der Kernfärbbarkeit nachweisen kann. So erklärt es sich, daß wir in unseren Versuchen unter Umständen schon nach 5 und 10 Minuten Bezirke in den Leberläppchen gesehen haben, in denen die roten Blutkörperchen aufgelöst und die Kerne nicht gefärbt sind. Sieht man genauer hin, so findet man, daß die Zellen zunächst noch deutlich vorhanden, mit Zelleib und Zellkern versehen, nur stark aufgehellt sind und sich, wie gesagt, nicht färben lassen. Leukocyten und Capillarkerne dagegen behalten ihre Färbbarkeit bedeutend länger, tagelang.

Auch die zweite und dritte Eigentümlichkeit, der starke Flüssigkeitsgehalt und die rasche Auflösung der (sequestrierten und mit Sequestriationsveränderungen versehenen) Leberzellen stehen, eng verbunden, zweifellos in Beziehung zu der verlangsamt die Stasebezirke durchströmenden und sich dabei in ihnen ansammelnden Flüssigkeit. Ergibt sich das unmittelbar für die starke Quellung, die man den Schnittpräparaten entnimmt, so geht es für die Auflösung unzweideutig daraus hervor, daß sie um so schneller erfolgt, je kleiner die Nekrosebezirke sind: zweifellos wird die Durchströmung durch geringe Größe von Nekrosebezirken erleichtert, durch beträchtliche erschwert; auch in der Geschwindigkeit, mit der die gallige Färbung und der Verlust der Kernfärbbarkeit eintritt, äußert sich das. So wird es also verständlich, daß wir in unseren als klein bezeichneten Nekrosebezirken zumeist schon in einer oder einigen Stunden oder auch in einem Tage die Quellung und Auflösung haben ablaufen sehen; während es in den großen wesentlich länger dauerte. Grundlage dieser Quellung und dieser Auflösung

sind die Sequestrationsveränderungen, die die Stase als Trennung vom strömenden Blute in den Leberzellen erzeugt, und zwar um so stärker, je länger sie gewährt hatte; hierauf weist deutlich hin, daß die Zellen des Grenzgebietes der größeren Nekrosebezirke weniger quellen als die des Innern derselben, wo Dauerstase herrscht, im Gegensatz zu der vorübergehenden Stase des Grenzgebietes, das uns alsbald beschäftigen wird.

Wir sind weit entfernt, zu behaupten, daß die besprochene Durchströmung mit Flüssigkeit die einzige Ursache des raschen Verlaufs der Auflösung des Leberparenchyms ist; es sind auch in ihm selbst Einflüsse (etwa fermentativer Natur) anzunehmen, die in diesem Sinne wirken — indessen ebenfalls erst, nachdem die Stase die Trennung von strömendem Blute vollzogen hat.

Wir haben somit eine Erklärung für die Geschwindigkeit gewonnen, mit der sich diese Vorgänge — Auflösung der roten Blutkörperchen, Aufhebung der Kernfärbbarkeit und die verhältnismäßig rasche Auflösung der Zellen — vollziehen, Nekroseerscheinungen, die in anderen Organen Tage und Wochen in Anspruch nehmen; die Ergebnisse der herangezogenen Versuche *in vitro* sowohl diejenigen, die die roten Blutkörperchen als diejenigen, die die Kerne betreffen, durften unbedenklich zur Erklärung des von uns *in vivo* Beobachteten herangezogen werden, da in beiden Fällen die Blutströmung aufgehoben ist.

Auch für das sonstige insbesondere spätere Verhalten der nekrotischen Bezirke ist entscheidend ihre Größe. Die großen, die sich über große Teile eines oder mehrerer Läppchen erstrecken, unterscheiden sich von den kleinen, die sich nur über einige, etwa 5—10 Zellen, im Läppchenquerschnitt, erstrecken, dadurch, daß jene ein Grenzgebiet erhalten, in dem sich Gewebefunde entwickeln, die dauernd (als Kapsel um das zerfallene Gros) bestehen bleiben, — während in den kleinen ein solches ausbleibt und sie als Nekrosebezirke völlig verschwinden.

Im einzelnen ist der Verlauf wie folgt:

Während in den großen Nekrosebezirken die Stase im Zentrum, dem Gros des Bezirks, bestehen bleibt und zur Nekrose nicht nur des Parenchyms, sondern schließlich auch des Stromas führt, löst sie sich im Grenzgebiet des Bezirks, d. h. in einer etwa 2—3 Leberzellenreihen breiten Zone nach kurzer Zeit unter Umständen schon nach 1—2 Stunden; die Capillaren dieses Grenzgebietes sind dann erweitert und mit roten und auf eine gewisse Zeit mit vermehrten weißen Blutkörperchen gefüllt. Diese Strömung wird von der Umgebung des Stasegebietes unterhalten; das Capillarsystem des Grenzgebietes und das seiner Nachbarschaft, beide etwa gleich breit und nur je 2—3 Leberzellenbreiten einnehmend, müssen also im Zusammenhange betrachtet werden.

Das Verhalten dieser Zone läßt sich damit erklären, daß es sich in ihrem inneren, an das Gebiet der Dauerstase angrenzenden Teil (dem

späteren Grenzgebiet) um Stase handelt, die gleichzeitig mit der in jenem auftretenden, wie wir gesehen haben, vom Verschuß einer Interlobularvene abhängigen Stase entsteht, aber (ganz oder teilweise) capillär bedingt ist, nämlich von stärkster Verengerung der Capillaren des äußeren Teiles der Zone; indem hier, als Folge eines schwächeren Grades der Reizung, die Ischämie abnimmt und das Blut dadurch größere Triebkraft erhält, bringt es das Staseblut, dem es Plasma zuführt, in inneren Teile der Zone in Bewegung. Nachdem dies eingetreten und die Wiederherstellung der Strömung den Verlust der Reizbarkeit der Capillarnerven des Stasegebietes aufgehoben hat, besteht in der ganzen Zone ein zunächst starker peristatischer Zustand; in den folgenden Tagen nimmt er ab, sowohl die Ischämie im äußeren als die Hyperämie im inneren Teil der Zone; auf diesem Wege, und zwar in seinem Anfange, liegt derjenige Grad der Verlangsamung, der im roten Blut die weißen Blutkörperchen zurückhält und dadurch zahlreicher werden läßt, eine Erscheinung, die mit der sich anschließenden weiteren Abnahme der Verlangsamung schwindet, so daß das Blut wieder rot wird, und zwar auf die Dauer.

Wir haben oben die Ischämie, die sich in der abgeschwächten Füllung mit Tusche und im Auftreten von Fett in den Leberzellen kundgegeben hat, als unbeständig bezeichnet; in den Fällen, in denen sie nicht in deutlich erkennbarem Maße besteht, ist ein geringerer Grad des peristatischen Zustandes im Capillarnetz der das Stasegebiet umgebenden Zone anzunehmen. In beiden Fällen dürfte der Umstand, daß es sich um Hinzunehmen von Capillarstrecken zu den von den zuführenden Gefäßen der Umgebung durchströmten, also um eine ungewöhnliche Vergrößerung ihres Capillargebietes handelt, der weitere Umstand, daß das Blut im Grenzgebiet nicht in der natürlichen Richtung fließt, sondern am Staseblut oder seinen Zerfallsprodukten umkehren muß, dazu beitragen, Grad und Dauer der Hyperämie im Grenzgebiet zu steigern.

Wir haben also abgeleitet, daß das Grenzgebiet und seine Nachbarschaft auf einem schwächeren Grad der chemischen, in gestauter Galle bestehenden Reizung beruhen; die Nähe durchströmten Lebergewebes mit dem verdünnenden und resorbierenden Einfluß, der der in ihr sich bewegenden Gewebsflüssigkeit zugeschrieben werden darf, macht die Abschwächung der Reizwirkung der Galle verständlich, die sich im Gebiete der Dauerstase voll entfaltet.

Das hyperämische, in erweiterten Capillaren verlangsamt durchströmte Grenzgebiet, dessen Capillarzellen als durchströmt ihre Kerne behalten, im lebenden Tier mikroskopisch als dunkelroter Streifen um den weißlich-gelben Nekrosebezirk sichtbar, ist der Ort, wo unter Abnahme der Hyperämie auf den Grad, der in der Leber im allgemeinen besteht und erhalten bleibt, und in Abhängigkeit von dieser Hyperämie

die Capillarzellen sich vergrößern, Kollagen in Faserform ausfällt und die Leberzellen sich verkleinern, um schließlich zu verschwinden. Nach 10 Tagen bereits ist auf diese Weise eine bindegewebige Kapsel ausgebildet, in der nur noch vereinzelt verkleinerte und pigmentierte Leberzellen vorhanden sind. Das Gros des Bezirkes bildet dann, sofern es nicht verflüssigt ist, eine gleichmäßige Masse ohne Kernfärbung, die jedoch nicht ganz ohne Struktur ist, da sich in ihr nach *van Gieson* rot gefärbte Fäserchen befinden, ungefähr von der Anordnung der Gitterfasern des normalen Organs. Wir haben gesehen, daß sich die Gitterfasern in den Nekrosebezirken von Anfang an nicht mehr durch Silberlösung färben lassen, vielleicht unter dem Einfluß der galligen Durchtränkung; sie sind aber undeutlich auch im ungefärbten Zustande noch erkennbar. Daher nehmen wir an, daß sich die unfärbbar gewordenen Gitterfasern aus Stoffen, die ihnen mit der ein- und langsam durchdringenden Flüssigkeit zugeführt werden, verdicken und vermehren; von einem gewissen Grade der Dicke an lassen sie sich mit *van Gieson*-scher Lösung färben. Auch dieser Vorgang verläuft im Grenzgebiet der Nekrosebezirke schneller als in der Leber im allgemeinen.

Nekrotische Bezirke, die sich über ganze Lappen oder größere Teile von ihnen erstrecken, werden, wie aus Angaben von *Tischner*, *Popoff*, *Pick* hervorgeht, im Zentrum verflüssigt und bilden dann Pseudocysten. Unsere Tiere haben keine gehabt, so daß wir über sie nichts weiter aussagen können.

Das gleiche, was im Grenzgebiet der größeren an der Strombahn vor sich geht, vollzieht sich in den kleineren in ihrer ganzen Ausdehnung. Nach kurzer Zeit ihres Bestehens, die genügt hat, um die Nekrose des Parenchyms hervorzurufen, löst sich die Stase, bisweilen erst in einer Capillare, dann in der anderen, meist wohl in ganzer Ausdehnung annähernd gleichzeitig, wie aus Schnittpräparaten und vereinzelt Beobachtungen im lebenden Tier hervorgeht. Ist die Strömung dann wieder in Gang gekommen (etwa vom 3. Tage ab), und zwar stark verlangsamt, wie aus der Vermehrung der Leukocyten hervorgeht, dann findet unter leichter Beschleunigung der Strömung, etwa vom 5. Tage ab, die Ablagerung des Kollagens in feinfaseriger Form unter Schwund des veränderten Parenchyms statt; daß dabei die Capillarzellen nicht nur vergrößert, sondern auch an Zahl vermehrt werden, läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Nach 10 Tagen ist dieser Prozeß beendet; was dann vorliegt, hat eine noch geringere Größe als der Nekrosebezirk, der zugrunde gelegen hatte, und kann daher leicht übersehen werden. —

Nach dieser Schilderung, die den, wir möchten sagen, durchschnittlichen Verlauf des Prozesses wiedergibt, haben wir einiges anzumerken, das, in besonderen Verlaufseigentümlichkeiten begründet, an Befunde anknüpft, die bei der mikroskopischen Untersuchung angetroffen werden, und die zur Vervollständigung kurz berücksichtigt werden müssen.

Hier ist zunächst zu erwähnen, daß es Zwischenformen zwischen den kleinen und den großen Nekrosebezirken gibt, die wir im vorhergehenden unterschieden haben, nämlich solche von mittlerer Größe, die zwar schon deutlich fibrös sind, aber große Reste des nekrotischen, in der beschriebenen Weise veränderten Lebergewebes einschließen; solche Bezirke erhalten keine fibröse Kapsel. Offenbar verläuft in ihnen die Auflösung des nekrotisierten Lebergewebes langsamer als in den kleinen Nekrosebezirken, was sich aus der Erschwerung der Durchströmung mit Flüssigkeit erklärt, die die beträchtlichere Größe mit sich bringt.

Es ist zweitens mitzuteilen, daß nicht alle Nekrosebezirke der unterschiedenen Größen in einer und derselben Leber das gleiche mikroanatomische Aussehen haben; dies hängt zweifellos davon ab, daß sie nicht alle zur gleichen Zeit entstehen, demgemäß sind verschiedene Umwandlungsformen in derselben Leber verwirklicht. Wir entnehmen unseren Beobachtungen, daß die meisten Nekrosebezirke am ersten und in den ersten Tagen nach der Unterbringung auftreten; andere entstehen, wie aus ihrem mikroanatomischen Aussehen zu schließen, später, doch nicht nach dem 10. Tage, was auch *Pick, Tischner, Hiyeda* angeben. —

Nachdem wir im vorhergehenden die Vorgänge, die sich an die Choledochusunterbindung beim Kaninchen anschließen, bis an eine bestimmte zeitliche Grenze beschrieben und erklärt haben, beschäftigen wir uns in den nun folgenden ergänzenden Seiten damit, weitere Beweise dafür zu erbringen, daß es *die gestaute Galle ist, die die Reizung setzt*, um, im engen Anschluß hieran, die Frage zu beantworten einmal, wie sich die Unterschiede im Wirkungsgrade der Galle, die wir in verschiedenen Stellen einer und derselben Leber festgestellt haben, erklären, zum anderen, wie der Vorgang, als Ganzes betrachtet, verläuft und aufzufassen ist.

Was zunächst den Nachweis der Galle als des Reizstoffes angeht, so ist zu dem, was die vorhergehenden Seiten an mehr oder minder unmittelbaren Beweisgründen enthalten, hinzuzufügen, daß er sich auch mittelbar führen läßt. Nach *Heidenhain* und *Bidder* und *Schmidt* sezerniert das Kaninchen etwa 6—7mal soviel Galle als der Hund, auf das Körpergewicht berechnet; dazu kommt, daß die Galleabsonderung (und Galleentstehung im Leberparenchym) beim Kaninchen, das zwischen die Hauptmahlzeiten zahlreiche kleinere einschiebt, fast dauernd stattfindet, beim Hund (und dem Menschen) dagegen periodisch in Abhängigkeit von der periodisch erfolgenden Einführung der Nahrung in den Magen und Darm. Unterbindet man also beim Kaninchen (oder dem Meerschweinchen) den Gang, so wird man zu jeder Tageszeit mehr Galle in der Leber antreffen als beim Hunde, mit seiner im allgemeinen und besonders in stundenlangen Zeiten gallearmen Leber. Sonst gleiche

Bedingungen vorausgesetzt, müssen also die Folgen der Unterbindung beim Kaninchen stärker ausfallen als beim Hunde, wenn die Galle der Reiz ist. Dem ist so; denn in der Leber des Hundes bleibt Nekrose meist ganz aus, oder sie befällt nur spärliche kleine Stellen, und die Bindegewebsvermehrung ist selbst viele Wochen nach der Unterbindung sehr gering (*Popoff, Ogata, Bauer, Harley* u. a.).

Die zweite Frage, warum in der Leber aller Versuchstiere nur an einigen Stellen Nekrose auftritt, mithin die stärkste Wirkung, die es gibt, und warum im weitaus größten Teil des Organs die Gallestauung wesentlich schwächere Folgen hat, haben wir mit Hilfe von Versuchen zu beantworten getrachtet. Auf dem Boden der im vorhergehenden entwickelten Theorie, nach der das Angreifen der Galle am Strombahn-nervensystem der Leber der erste, die Wirkung an der Strombahn — der peristatische Zustand und sein Höhepunkt, die Stase — der zweite Teilvorgang ist, haben wir Kaninchen, in deren Lebern bereits — auf andersartige nervale Reizung hin — ein peristatischer Zustand bestand, den Gang unterbunden, in der Erwartung, daß der sich addierende Reiz der gestauten Galle stärkere Wirkungen in der Leber herbeiführen werde. Kaninchen, in deren Leber ein leichter peristatischer Zustand besteht, sind nach dem von uns mit *Nordmann* erbrachten Beweis solche, bei denen die Verdauung einer (reichlichen) Mahlzeit in der Leber stattfindet (besonders im Sommer bei Grünfutternahrung); Kaninchen, in deren Leber ein stärkerer peristatischer Zustand, sehr ähnlich dem der Leber im allgemeinen nach Choledochusunterbindung, besteht, sind Hunger-tiere; schließlich ist, nach dem, was wir im Vorhergehenden über Bindegewebs- und Gallengangshyperplasie auseinander gesetzt haben, die mit Gregarinose-Befunden versehene Leber des Kaninchens eine solche, in der da, wo der Prozeß sich abspielt, ein peristatischer Zustand im Bereich des Leberarterien-Stromgebietes besteht. Es kommt für die Lebern dieser 3 Kategorien hinzu, daß zur Zeit lebhafter Magenverdauung in der Leber viel Galle gebildet wird (*Arnold*), daß in der Hungerleber zwar die Menge der Galle sinkt, aber ihre Konzentration steigt (*Bidder* und *Schmidt, Spiro, Nasse, Bürker*) und ein leichter Ikterus eintritt, (*Steiner, Nawnyn, Kunkel*) und schließlich, daß leichte Gallestauung (mit Rückwirkung auf die Läppchen) auch bei Gregarinose stärkeren Grades angenommen werden darf.

Es hat sich nun in Versuchen mit Gallengangsunterbindung herausgestellt, daß z. B. die Leber eines Kaninchens, dem 4 Tage lang jede Nahrung entzogen worden war, in *jedem* Läppchenquerschnitt 3—4 kleinere, rundliche Nekrosebezirke aufwies, so daß die Ausdehnung der nekrotischen Abschnitte die der erhaltenen fast übertraf (getötet 5 Stunden nach der Unterbindung). Die Leber eines Kaninchens mit Gregarinen war, makroskopisch betrachtet, übersät mit etwa steck-

nadelkopfgroßen, ganz dunkelgrünen nekrotischen Bezirken, die sich mikroskopisch als solche bestätigten. Tiere, die im Sommer nach einer reichlichen Mahlzeit operiert waren, wiesen annähernd wenigstens in jedem 2.—3. Läppchen einen nekrotischen Bezirk auf; bei allen diesen Tieren war ferner die sofort nach der Unterbindung einsetzende Hyperämie der Leber deutlicher als bei anderen und Strömung in weitaus mehr Lebervenen als verlangsamt sichtbar wie üblich.

* Die genannten Zustände bewirken also eine ausgesprochene Steigerung dessen, was ohne sie nach der Gangunterbindung eintritt, eine Steigerung, die sich in der Zahl der Nekrosebezirke sehr klar ausspricht. Unsere Annahme von der Addierung der vor der Unterbindung verwirklicht gewesenen und der von ihr gesetzten Reizwirkung hat sich also bestätigt; darüber hinaus haben wir erkannt, daß Gallereichtum des Leberparenchyms die Wirkung der Gangunterbindung steigert.

So werden wir also immer wieder auf die Galle als den Reiz hingewiesen. Darf somit ihre Bedeutung als solcher für nachgewiesen gelten, so öffnet sich der Weg zu einer Hypothese über das Entstehen der starken umschriebenen Wirkung, die sich im Auftreten von Stasebezirken, in denen Nekrose entsteht, kundgibt: zu der Hypothese nämlich, daß diejenigen Leberläppchenbezirke, in denen zur Zeit der Unterbindung die größte Menge Galle in höchster Konzentration anwesend ist, der Dauerstase und Nekrose verfallen. Dieser Annahme liegt die allgemeine Vorstellung zugrunde, daß eine Drüse unter gewöhnlichen Umständen nicht in ihrem ganzen Umfange sezerniert, sondern daß sezernierende und sekretgefüllte Gebiete abwechseln mit solchen mit ruhenden, leeren, und daß zur selben Zeit in wieder anderen Gebieten Zwischenstufen zwischen den beiden Extremen bestehen, — sämtlich aufzufassen als Unterschiede, die nicht nur die Leberzellen, sondern zugleich die innervierte Strombahn, ihre Weite und die Geschwindigkeit ihres Inhaltes (namentlich im capillären Teil) betreffen, da ja Sekretion nicht Sache allein der Zelle, sondern zugleich des Nervensystems, der Strombahn und des Blutes ist. Unsere Vorstellung kann sich auf Erfahrungen an leichter zu beurteilenden Drüsen berufen, so auf die mikroanatomischen Befunde in den verschiedenen Läppchen der Mundspeicheldrüsen, auf die im lebenden Tier an Parenchym und Strombahn des Pankreas zu erhebenden, u. a. m. Als die physiologische Sekretionseinheit der Leber kann nun nicht das Läppchen angesehen werden, das ja nicht mehr als eine didaktischen Zwecken dienende Fiktion ist; es kommen in der oben skizzierten Auffassung von Sekretion nur die einzelnen terminalen Gebiete der Pfortader in Betracht. Wir haben gezeigt, daß Nekrosebezirke nichts weniger als selten die Form des Capillargebietes einer Interlobularvene besitzen; findet unsere Hypothese in dieser Tatsache ihre Bestätigung, so müssen die kleinsten, nur eine Gruppe von Leberzellen im Capillargebiet einer

Interlobularvene umfassenden, nicht als Einwand aufgefaßt werden, da es vorstellbar ist, entweder daß in ihrer Nachbarschaft die Sekretion von Galle schwächer war und somit nicht die Konzentration herstellte, die Dauerstase erzeugt, oder daß das Anstoßen von zur Zeit der Unterbindung nicht sezernierenden und nicht gallehaltigen Läppcheneinheiten es mit sich bringt, daß aus diesen sich Flüssigkeit durch die periphere Zone der gallereichen Einheiten hindurchbewegt, die die Konzentration der aus den Leberzellen ausgetretenen Galle so verdünnt, daß sie keine Stase zu erzeugen vermag. Es ist dies dieselbe Vorstellung, deren wir uns oben bedient haben, um ein Verständnis dafür zu vermitteln, daß das Grenzgebiet großer Nekrosebezirke (mit nur zeitweise bestehender Stase) entsteht.

Eine Methode, die die aus den Leberzellen in die Gewebsflüssigkeit nach der Gangunterbindung austretende Galle (durch Färbung) nachweisen könnte, würde, wie uns scheint, der einzige Weg sein, unsere Hypothese zu bestätigen; wir bemerken zu ihr nur noch, daß mit ihr verwandt ist diejenige, die Nekrose da entstehen läßt, wo Gallencapillaren platzen. Zu dieser Vorstellung ist zu bemerken, daß sie einen erklärenden Wert deshalb nicht besitzt, weil sie nichts dazu zu sagen hat, warum das „Platzen“ sich auf kleine Stellen der Leber und Teile der Läppchen beschränkt; sie müßte sich also in dem Wechsel im Entstehen und Beharren der Galle, von dem soeben die Rede gewesen, eine Grundlage schaffen. Es muß indessen darauf hingewiesen werden, daß das Vorhandensein von Gallencapillaren mit eigener Wand nicht sichergestellt, vielmehr unwahrscheinlich ist; und daß das „Platzen“, das das Bestehen einer Wand voraussetzt, auf den Widerspruch vieler Forscher gestoßen ist, deren Gründe wir für überzeugend halten (cf. *Ogata*). Wir dürfen also bei unserer Hypothese bleiben, die wir oben ausgesprochen haben, und die, auf dem Boden unserer eingehenden Beweisführung nicht die Galle in der Leberzelle, sondern die Galle in der die Strombahn umspülenden Gewebsflüssigkeit als Reiz ansieht, der auf ihr Nervensystem da am stärksten wirkt, wo er die höchste Konzentration besitzt. —

Die letzte Frage, die wir in diesem ergänzenden Teil beantworten wollten, ist die nach dem *allgemeinen Charakter* der sich an die Choledochusunterbindung anschließenden Lebervorgänge, deren Teilakte wir im vorhergehenden angeben und erklärt haben.

Da ist zunächst zu sagen, daß *die Höhe des Prozesses im Anfange liegt, und daß der weitere Verlauf ein Absinken von dieser Höhe ist*. Dies geht zunächst aus unserer Erfahrung, mit der wir die der anderen Forscher (*Pick, Tischner, Hiyeda*) bestätigt haben, hervor, daß die größte Zahl der Nekrosebezirke in den ersten Tagen entsteht, und daß in der Folge nur noch vereinzelte auftreten; auch die Hyperämie der Leber im allgemeinen und ihr Ikterus nehmen nicht zu, sondern mehr oder minder deut-

lich ab. Aus den Angaben der Untersucher (*Popoff, Bauer, Mangelsdorf, Tischner, Hiyeda*), denen es vergönnt gewesen ist, Lebern nach längerer Dauer des Prozesses zu untersuchen, als wir sie beobachtet haben, ergibt sich ferner, daß die Bindegewebshyperplasie nicht wesentlich stärker gefunden wurde, als wir sie beschrieben haben, nachdem der Tod nach Wochen und Monaten eingetreten war. Dieses Absinken der Stärke des Prozesses würde verständlich sein, wenn sich nachweisen ließe, daß nach der Unterbindung die Galleabsonderung verringert, abgeschwächt ist, mit anderen Worten also, daß die von der Gallestauung herrührende dauerhafte, wenn auch im Laufe der Zeit sich um ein Gewisses vermindernde peristatische Hyperämie weniger Galle in der Leberzellen entstehen läßt als die leichtere physiologische Hyperämie desselben Charakters zur Zeit der Magenverdauung, in der die normale Leber am meisten Galle bildet. Dem scheint in der Tat so zu sein, denn nach *Harley, Bürker* und *Dittmann* ist nach Lösung der Unterbindung die Menge der sezernierten Galle auf $\frac{1}{7}$ der normalen Menge herabgesetzt, bedeutend stärker als im Hungerzustande der Tiere, bei leichter qualitativer Änderung des Sekretes. Damit steht im Einklang, daß der Druck in der Gallenblase und ihre Erweiterung sowie die der großen extra- und intrahepatischen Gänge mit der Dauer des Lebens keineswegs zu-, eher abnehmen, und daß der Ikterus auch des übrigen Körpers geringer wird.

Wir haben in unserer Theorie der Wirkung der Gangunterbindung den größten Wert auf die Konzentration gelegt, in der die Galle, der Reiz, zur Wirkung kommt; wir schließen also, daß nach einer gewissen kurzen Anfangsperiode an das Strombahnnervensystem der Leber nicht mehr genug oder nicht mehr genügend konzentrierte Galle gelangt, um in den, wie wir gesehen haben, anfangs gesetzten Reizungszustand ändernd einzugreifen. Was also beim Kaninchen als Spätestes beobachtet worden ist, ist ein Dauerzustand, in dem durch die nun bestehende nervale Einstellung sich die Beziehungen zwischen dem Blut und dem Gewebe, das die Folgeveränderungen des Anfangstadiums aufweist, so abspielen, daß keine weiteren merkbaren Gewebsveränderungen entstehen. In diesem Zustande ist die Leber nahezu auf die Hälfte verkleinert.

Als letztes in diesen Ausführungen über den Gesamtcharakter des Vorganges ist zu bemerken, daß die Choledochusunterbindung beim Kaninchen früher oder später den *Tod* nach sich zieht, und zwar nach starker Abmagerung des Tieres. Dies geht wie aus den Angaben der früheren Untersucher, so aus den unserigen deutlich hervor; der Tod kann am ersten Tage, er kann nach einigen Wochen eintreten; er stellt sich um so früher ein, je stärker die Leberwirkung ausgefallen ist. Den Ursachen des Auftretens dieser Schwankungen weiter nachzugehen, als es oben mit den Hinweisen auf den Zustand der Leber unmittelbar vor der Unterbindung geschehen, haben wir uns nicht bemüht; und was

die Todesursache angeht, so beschränken wir uns auf den Hinweis, daß die Leber unseren Befunden zufolge nach der Unterbindung nicht mehr am Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel teilnimmt; ob auch nicht am Eiweißstoffwechsel, haben wir nicht untersucht, es läßt sich aber aus den Angaben in der früheren Mitteilung schließen, da das Auftreten wie jener so dieses Stoffes an Ischämie, für jeden Stoff eines bestimmten Grades, gebunden ist. Ischämie kommt aber in einer Leber mit unterbundenem Gang nicht vor; zweifellos auch nicht in späterer Zeit, wo die Hyperämie auf einen Grad abgenommen hat, der zwar keine Gewebsveränderungen nach sich zieht, aber mit dem Auftreten jener 3 Stoffe nicht vereinbar ist. — Wir haben es in der Leber nach Choledochusunterbindung sozusagen mit einer verstärkten Hungerleber zu tun; etwas mit den Nekrosebezirken Vergleichbares fehlt allerdings der Hungerleber auch stärksten Grades, weil sie sich langsam entwickelt im Gegensatz zu der plötzlich mit großer Stärke einsetzenden Wirkung der Gallestauung.

IV. Schlußbemerkungen.

Im vorhergehenden haben wir nachgewiesen, daß die sich nach Choledochusunterbindung stauende und der Gewebsflüssigkeit beimengende Galle als chemischer Reiz auf das Strombahnnervensystem der Leber so wirkt, daß Kreislaufsänderungen entstehen, die die zu beobachtenden Gewebsveränderungen bewirken. Wir legen diese kürzeste, das Wichtigste enthaltende Fassung zugrunde, wenn wir im folgenden einige abschließende Bemerkungen hinzufügen, die wir an die in unserer Einleitung skizzierten Ansichten unserer Vorgänger anknüpfen.

Was zuerst die bestehenden speziellen Gegensätze, nämlich die die wichtigsten Teilvorgänge des Prozesses betreffenden angeht, so haben wir gezeigt, daß die sich stauende Galle die Leberzellen weder glykogen- noch fettfrei macht, daß sie sie nicht verkleinert und nicht abtötet, daß sie das Bindegewebe und die Gallengänge nicht zur Wucherung anregt; haben ferner gezeigt, daß das abgetötete Lebergewebe weder eine Chemotaxis auf Leukocyten ausübt noch Phagocyten irgendwelcher Art anlockt, daß es also nicht von der Umgebung aus organisiert und durch Zellen resorbiert wird. Was wir an die Stelle dieser Ansicht gesetzt haben, brauchen wir hier im einzelnen nicht zu wiederholen; wohl aber ist es nötig, anzugeben, wodurch die Gegensätze in der Auffassung der Teilvorgänge und damit des Gesamtvorganges entstanden sind.

Sie sind daraus hervorgegangen, daß die früheren Darstellungen das Verhalten der Leberstrombahn, ihres Inhaltes und ihres Nervensystems vernachlässigt oder unberücksichtigt gelassen haben; nur dadurch konnte die den Mitteilungen zugrundeliegende Ansicht entstehen, daß

das Lebergewebe, sein epithelialer und bindegewebiger Teil, direkt von der Galle beeinflußt wird, und daß die Wirkungen durch Angreifen der Galle an den Zellen entstehen. Indem man die mikroanatomisch nachweisbaren Befunde zum Ausgang der Betrachtung und Erklärung erhob, — wobei die an der Blutstrombahn und dem Blute festzustellenden als spärlich und unzulänglich beiseitegeschoben wurden —, hat man übersehen, daß sie eine Entwicklung von kürzerer oder längerer Dauer haben; die Verkenntung dieser Tatsache hat zur Folge gehabt, daß die Untersuchung zu spät einsetzte, daß daher die Vorgänge, auf die man aus den histologischen Befunden schloß, zu einer lückenlosen Darstellung des Prozesses, wie er vom ersten Anfang an in allen Bestandteilen des Organs verläuft, nicht ausgereicht haben, und daß das Bedürfnis, eine vollständige Darstellung und Erklärung zu geben, mit Mitteln befriedigt worden ist, die nicht die Beschäftigung mit dem Gegenstand geliefert hatte. Wie die Lücken ausgefüllt und wie die Verbindung der Teilvorgänge, soweit sie bekannt geworden waren, vorgenommen wurde, haben wir schon in der Einleitung angedeutet, und kann nun klar ausgesprochen werden: sie ist auf dem Boden der vorwiegend an den Zellen des Organs erhobenen Befunden im Sinne der Cellularpathologie geschehen, eines Systems der Pathologie also, das die neuro- und humoralpathologischen Teilvorgänge der Krankheiten in den Hintergrund stellt, infolgedessen nicht in der Lage ist, eine rein ursächliche Erklärung derselben zu geben, und daher von teleologischen Begriffen und Deutungen Gebrauch macht. In dieser Denkweise erscheint z. B. das, was am Lebersequester geschieht, als „reparative Entzündung“, — in völliger Verkenntung des Sachverhaltes, der, wie wir gezeigt haben, im Widerspruch mit der Vorstellung steht, daß der Sequester die Umgebung beeinflußt und von ihr beseitigt wird; die vorgefaßte teleologische Deutung hat auch hier die Einsicht in den Ablauf der Vorgänge verhindert.

Wenn es uns gelungen ist, in den deutlich angegebenen Grenzen eine alle Bestandteile der Leber berücksichtigende Darstellung des verwickelten Vorganges zu geben, den die Choledochusunterbindung nach sich zieht, eine Darstellung, die das vom ersten Anfange an zu beobachtende auf dem allein brauchbaren Wege, dem der kausalen Verknüpfung der Teilvorgänge, erklärt, so ist das in erster Linie der Untersuchung der Strombahn in der Leber des lebenden, mit dem Menschen vergleichbaren Säugetieres zuzuschreiben; so enge Schranken ihrer Anwendung auf die Leber von Natur und Technik gesetzt sind, das, was die Methode uns geleistet, hat die Grundlage abgegeben, auf der wir unter Anwendung dessen, was dieselbe Methode an leichter zu untersuchenden Körperstellen ermittelt hat, Einblick in das Verhalten der innervierten Strombahn und ihres Inhaltes erhalten haben; Schlüsse aus den mikroanatomischen Befunden hätten dazu nicht ausgereicht. Da diese Vorgänge

sich als die ersten nachweisbaren herausgestellt haben, als der chemischen Reizung des Nervensystems der Strombahn zuzuschreibende, da es uns ferner gelungen ist, auf die Beziehungen zwischen dem Blut und dem Gewebe, die die aus der hyperämischen Capillarbahn austretende und sich durch das Gewebe hindurchbewegende Flüssigkeit unterhält, die Gewebsveränderungen als von ihnen abhängig, die Strukturveränderungen also als Wirkung von Funktionsveränderungen nachzuweisen und zu erklären, glauben wir, die Forderungen, die eine naturwissenschaftliche Behandlung des Themas stellen muß, erfüllt und die Grundlage gelegt zu haben, auf der weiter zu arbeiten ist.

Literaturverzeichnis.

- Abramow, G.*, Virchows Arch. f. pathol. Anqt. u. Physiol. **181**, 201. 1905. — *Arnold, F.*, Denkschrift zur 50jährigen Jubelfeier des Dr. Friedrich Tiedemann. Mannheim: Bassermann und Mathy 1854. — *Bauer, Hermann*, Inaug.-Diss. Rostock 1882, S. 7 u. S. 26. — *Beloussow, P. N.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **14**, 203. 1881. — *Bidder, F.*, und *C. Schmidt*, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Leipzig und Mitau 1852. — *Bürker, K.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 241. 1901. — *Canalis, P.*, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Histol. **3**, 216. 1886. — *Chambard, E.*, Arch. de physiol. norm. et pathol. **2**, Série IV, S. 756. 1877. — *Charcot et Gombault*, Arch. de physiol. norm. et pathol. **3**, Série II, S. 272. u. 283. 1876. — *Chrzoniszczewsky, N.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **35**, 153. 1866. — *Czubinski, Alfred*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **26**, 447. 1899. — *Dittmann* (russisch), Inaug.-Diss. Petersburg 1898; zit. nach *Lubarsch-Ostertag*, Ergebn. d. allg. Pathol. **8**, 738. 1898. — *Dusch, Th. v.*, Untersuchungen und Experimente als Beiträge zur Pathogenese des Ikterus und der akuten gelben Atrophie der Leber. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia docendi an der Universität Heidelberg. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1854, S. 11—16. — *Eppinger, Hans*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **31**. 1902 und **33**. 1903. — *Fleischl, E.*, Berichte über die Verhandl. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss., Mathem.-phys. Kl. **26**, 42. 1874. — *Foà e G. Salvioli*, Arch. per le scienze med. **2**, 1. 1878; zit. nach *Bürker, Ogata u. a.* — *Gerhard, D.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 1. 1892. — *Harley, Vaughan*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1893, S. 291. — *Heidenhain, R.*, Hermanns Handbuch der Physiologie. Leipzig: F. C. W. Vogel. Bd. V, 1, S. 252 u. 276. 1880. — *Heinrichsdorff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**, 48. 1924. — *Herzheimer, Gotthold*, und *Werner Gerlach*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, 115. 1921. — *Heukelom, Siegenbeek van*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **20**, 241. 1889. — *Hiyeda, Kentaro*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **73**, 541. 1925. — *Hünefeld, F. L.*, Der Chemismus in der tierischen Organisation. Leipzig: F. A. Brockhaus 1840, S. 49. — *Jagić, N.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **33**, 302. 1903. — *Janowski, W.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**, 370. 1892. — *Josselin de Jong, R. de*, Inaug.-Diss. Leyden 1894; zit. nach *Heukelom*, l. c. — *Kodama, Macoto*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **73**, 187. 1925. — *Kunkel, A.*, Berichte über die Verhandl. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss., Mathem.-phys. Kl. **27**, 236. 1875. — *Kunkel, A.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 367. 1877. — *Kufferath*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. **92**. 1880. — *Kühne, W.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **14**, 333. 1858. — *Kretz, Richard*, In Krehl-Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. II, 2, S. 469. 1913. Leipzig: S. Hirzel. — *Lahousse, E.*, Arch.

de biol. **7**, 196. 1887. — *Lange, Fritz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**, 463. 1925. — *Legg, I. Wigham*, Saint Bartholomews Hospital reports **9**, 161. 1873. — *Litten, M.*, Charité-Annalen **5**. 1878. — *Leyden, E. v.*, Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866. — *Loeffler, L.*, und *M. Nordmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**, 119. 1925. — *Löwit*, Prager Zeitschr. d. Heilkunde 1888, S. 459. — *Mangelsdorf, J.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **31**, 533. 1882. — *Mayer, H.*, Medizinische Jahrbücher. Wien 1872, S. 133. — *Nasse, Hermann*, Scripta publica Academiae Marburgensis. 1851. Bd. 1846—1857, Nr. 17. — *Naunyn, Bernhard*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1868, S. 401 und 1869, S. 581. — *Ogata, Tomosaburo*, Beitr. z. pathol. Anat. z. allg. Pathol. **55**, 248. 1913. — *Pick, E.*, Zeitschr. f. Heilkunde **11**, 117. 1890. — *Popoff, Leo*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **82**, 55. 1880. — *Popoff, Leo*, Ebenda, **81**, 524. 1880. — *Ricker, Gustav*, Pathologie als Naturwissenschaft — Relationspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — *Röhrig, A.*, Arch. f. Heilkunde **4**, 339. 1863. — *Ruppert* (russisch), Zur Frage der Entstehung der biliären Cirrhose. Warschau 1898 und im Archiv der Warschauer Medizinischen Gesellschaft **87** u. **88**; zit. nach *Janowski, I. c.* — *Rywosch, David*, Über die giftige Wirkung der Gallensäuren und der Gallenfarbstoffe. Inaug.-Diss. Dorpat 1891, S. 48. — *Simmonds, M.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **27**, 73. 1880. — *Spiro, P.*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1880, S. 61. — *Steiner*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1873, S. 160. — *Steiner*, Inaug.-Diss. Berlin 1873, S. 37. — *Steinhaus, Julius*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **28**, 439. 1891. — *Tischner, R.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**, 90. 1904. — *Thoma, R.*, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. Stuttgart: F. Enke 1894, S. 518 u. 519. — *Wyss, Oscar*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **35**, 459. 1866.