

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Leberstudien.

II. Teil¹.

Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und der Bindegewebshyperplasie.

2. Kapitel².

Die Folgen der Unterbindung der Leberarterie.

Von

Dr. L. Loeffler,

Prosektor der Anstalt.

(Eingegangen am 12. Mai 1927.)

I. Einleitung.

Die einzige dastehende Form der Einschaltung in die Strombahn des Körpers, die der Leber dadurch zukommt, daß das umfangreiche Organ die größte Menge seines Blutes aus einer Vene, eine wesentlich kleinere aus einer Arterie empfängt, hat schon früh Anlaß zu Forschungen gegeben, von denen uns hier nur die angehen, die sich mit der Bedeutung der Leberarterie für die Leber beschäftigen und sich der Methode der Ausschaltung der Leberarterie bedient haben.

Ist in der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts zunächst, insbesondere durch *Carl Ludwig* und seine Mitarbeiter Gegenstand der *physiologischen* Untersuchung gewesen, wie sich die Galleausscheidung der damals vorwiegend als secernierendes Organ betrachteten Leber nach dem Wegfallen des Arterienblutes verhält, eine Frage, die nicht übereinstimmend beantwortet werden konnte, so hat *Julius Cohnheim* mit *Litten* als Pathologe die Aufmerksamkeit auf die bis dahin fast unbeachtet gelassene Nekrose gerichtet, die der Eingriff in sehr großen Teilen der Leber nach sich ziehe und die in wenigen Tagen zum Tode führe; da die Erklärung dieser Nekrose, die die beiden Autoren — spekulativ — auf Absterben und Thrombose der Pfortaderzweige infolge der Unterbrechung ihrer Beziehung zum Arterienblute zurückgeführt hatten, sich in der Folge nicht bewährt hat, haben eine Reihe von Untersuchern andere Antworten auf die Frage gegeben, wie die Nekrose — und die übrigen von ihnen erhobenen anatomischen Befunde — zustande kommen. Diese Antworten haben daran angeknüpft, daß die Versuchstiere, Kaninchen und besonders Hunde, monatelang am Leben bleiben und daß beim Hunde die Nekrose ausbleiben kann (*Janson, de Dominicis, Doyon* und *Dufourt*); somit konnte es sich nicht regelmäßig um die starke Wirkung handeln, von der *Cohnheim* und *Litten* als von einem Absterben insbesondere der Pfortadervenen gesprochen hatten, denen die Ernährung durch den Eingriff auf die Dauer abgeschnitten werde. Was an Ursachen der Veränderungen, insbesondere

¹ Vgl. I. Teil, dieses Archiv 257, 119. 1925.

² Vgl. 1. Kapitel, dieses Archiv 265, 41. 1927.

der auffälligsten, der Nekrose, an die Stelle der Pfortadernekrose gesetzt worden ist, ist bei den einen Untersuchern die Aufhebung des Arterienblutes in dem Sinne gewesen, daß es auch an der Versorgung der Läppchen mit Blut teilnehme (*Bardenheuer, von Dusch, do Rio Branco u. a.*); ferner hat man Pfortaderthrombose nach Alteration der Wand infolge der Aufhebung der Strömung in den Capillaren der Glissionschen Scheide verantwortlich gemacht (*Tischner*), schließlich einen Teil der Befunde, nämlich die allgemeine, in der ganzen Leber stattfindende Bindegewebsvermehrung und Parenchymabnahme, dazu die durch geringe Größe ausgezeichneten Nekrosebezirke auf Gallestauung zurückgeführt, die die großen Nekrosebezirke bewirke, nachdem der Ausfall der Arterie als eines Vas nutriens auch für die Leberläppchen sie hervorgebracht habe (*Janson*).

In den Entwicklungsgang der Lehre von den Folgen der Arterienunterbindung haben nach den Physio- und Pathologen insbesondere *Kehr*, *von Haberer* und *Narath* eingegriffen, die von der Frage ausgegangen sind, ob und wie man die Leberarterie ohne Schaden für die Leber beim Menschen unterbinden dürfe; es sind das *Chirurgen* gewesen, die das Streben nach zweckmäßigem therapeutischem Verhalten zu theoretischen Untersuchungen angeregt hat. Dementsprechend haben sich diese nicht so sehr mit der Art und Weise beschäftigt, wie die Nekrose zustande kommt, als damit, die Stellen im Verlauf der Arteria hepatica herauszufinden, an denen die Unterbindung Nekrose bewirkt oder nicht bewirkt. So gestellt, mußte die Aufgabe lauten, zu ermitteln, ob Seitenbahnen vorhanden sind, die bei geeigneter Wahl der Stelle der Unterbindung verstärkt durchströmt, den Einfluß der Unterbindung, als dessen wichtigstes Kennzeichen das Entstehen oder Ausbleiben von Nekrose galt, aufheben. Diese Aufgabe glaubt insbesondere *von Haberer* gelöst zu haben; wie weit das für die menschliche Leber zutrifft, wird uns an anderer Stelle beschäftigen, während für die Leber des Kaninchens im folgenden beantwortet werden soll, ob die Kollateralen eine Rolle spielen. — Es konnte nicht ausbleiben, daß auch die Ursache der Nekrose bei diesen von chirurgischer Fragestellung ausgegangenen Untersuchungen von dem einen und dem anderen Forscher erörtert wurde; hatten sich seit *Cohnheim* und *Litten* für den Primat der Kreislaufsänderungen eine Reihe von Pathologen ausgesprochen (unter ihnen *Tischner*, der auch das Strombahnervensystem herangezogen hatte), so hat der Chirurg *Narath* das Erste in Leberzellveränderung, in „trüber Schwellung“, die sich zu Atrophie und Nekrose steigere, gesehen; und *Stekelmacher* zwischen ihm und *Tischner* dahin zu vermitteln versucht, daß die umfangreichen Nekrosebezirke mittels Kreislaufsänderung, die kleinen, sublobulären durch unmittelbare Zellbeeinflussung entstehen.

Unsere Übersicht, so kurz sie gehalten, hat so viel ergeben, daß Übereinstimmung über die Wirkungsweise des Eingriffes nicht besteht. Wenn wir im Folgenden werden zeigen können, daß keine der in der Literatur niedergelegten Darstellungen des Vorganges zutrifft und daß die Wirkung der Unterbindung nicht nur wesentlich vielseitiger ist als es bisher erschien, sondern auch namentlich in bezug auf die Reihenfolge und den Zusammenhang der Teilvorgänge anders aufgefaßt werden muß, so ist uns das auf demselben Wege möglich gewesen, den wir im vorigen Kapitel, dem die Wirkung der Choledochusunterbindung behandelnden, beschritten haben: nämlich dadurch, daß wir *früher* angefangen haben zu beobachten als unsere Vorgänger, daß wir die Untersuchung der Leber auch des *lebenden* Kaninchens

herangezogen haben, und daß wir alles darangesetzt haben, aus den zahlreichen und manigfachen Beobachtungen die Vorgänge so darzustellen, daß alle Bestandteile der Leber berücksichtigt und alle Teilvorgänge in *rein ursächliche* Beziehungen gebracht werden.

Alle Unterbindungen — der Arteria hepatica communis — sind an Kaninchen, im ganzen an 60 Tieren, ausgeführt worden.

Sämtliche Versuche am lebenden Tier sind gemeinsam mit Herrn Dr. Kurt Dietrich, Assistenten der Anstalt, vorgenommen worden.

II. Beschreibender Teil.

Die Leberarterie verengt sich bei der Unterbindung leberwärts von der Unterbindungsstelle, wird aber nie ganz leer, sondern es bleibt ein eben erkennbarer feiner Blutfaden im Lumen; vielfach zeigt sie um die Unterbindungsstelle eine taillenförmige Einschnürung, die etwa $1/2$ cm distal(leber-)wärts und ebensoweit proximalwärts reicht, während die übrige, nach der Leber zu gerichtete Strecke keine oder nur eine geringe Zusammenziehung erfährt.

1. *Sofort und im Verlauf der ersten halben Stunde* nach der Unterbindung der Leberarterie erscheint die Leber des lebenden Tieres ein wenig dunkler rot als vorher. Die vorher nicht sichtbaren Zentral- und Lebervenen sind nun als kleinste rote Flecke oder Striche zu erkennen.

Mikroskopisch im lebenden Tier findet man eine leichte Erweiterung der Capillaren und abführenden Venen und eine Verengerung der Interlobularvenen oder höherer Abschnitte der Pfortaderzweige. Das Blut in den Capillaren ist dunkelrot; nur in einzelnen etwas größeren Lebervenen ist die Strömung der Blutkörperchen sichtbar.

Das *Schnittpräparat* stellt am Leberparenchym keine Veränderung fest und bestätigt die leichte Erweiterung der Capillaren und abführenden, mit roten und weißen Blutkörperchen im normalen Mengenverhältnis gefüllten Lebervenen. An den Interlobularvenen fällt nichts auf. Die größeren Leberarterienzweige haben ein enges oder verengtes Lumen, das mit Blut gefüllt oder leer ist, die kleineren und die Capillaren sind leer. Die großen und kleinen Gallengänge sind leicht erweitert; ebenso sind die Lymphgefäß um die Pfortaderzweige und diese selbst deutlich erweitert. Das Capillarnetz der Gallengänge und der Gallenblasenwand ist leer, nicht sichtbar. Die kleinen Arterien und die Venen der Gallenblasenwand sind leer, verengt; nur in einzelnen, etwas größeren Venen befindet sich Blut.

Die Wand der Gallenblase ist etwas schlaff, die Lichtung leicht erweitert oder von mittlerer Weite.

2. $1/2$ —2 Stunden nach der Unterbindung hat sich der Befund an der Strombahn im lebenden Tier nicht geändert.

Im *Schnittpräparat* im allgemeinen der gleiche Befund wie oben; nur am Parenchym findet sich nunmehr eine leichte Veränderung, bestehend in geringer Abnahme des Glykogengehalts, während der Fettgehalt, soweit er vorher bestanden hatte, unverändert ist. Das Bindegewebe der Glissonschen Scheide ist aufgelockert. An einzelnen Stellen, etwa in einem von 3—5 Präparaten aus verschiedenen Abschnitten der Leber an je einer Stelle, finden sich sublobuläre Bezirke, in denen die Leberzellen aufgehellt, gequollen, kernlos, die Capillaren weit und mit Schatten oder krümligen Resten von roten Blutkörperchen gefüllt oder leer und eng sind. Ihre Kerne sind gefärbt. Die Form dieser Bezirke ist an nähernd rund oder dreieckig, wobei die Basis des Dreiecks an der Peripherie liegt, die Spitze nach dem Zentrum des Läppchens gerichtet ist.

Eine weitere wesentliche Veränderung findet sich an der schlaffen, mit matter Serosa versehenen Gallenblase, deren Wand leicht grünlich verfärbt ist, und an einzelnen größeren oder mittleren Gallengängen. Die Färbbarkeit der Kerne aller Bestandteile der Gallenblasenwand ist aufgehoben, nur die Kollagenfasern sind (nach van Gieson) leicht rot gefärbt. Die gleichen (Nekrose-) Veränderungen zeigen einzelne kurze Strecken größerer oder mittlerer Gallengänge, und zwar entweder im ganzen Querschnitt oder in Teilen desselben. Die Struktur der Wandbestandteile ist aufgehoben, an ihrer Stelle eine krümelige, nach van Gieson bräunlich gefärbte Masse. Die Veränderungen betreffen eine Strecke von bis etwa $1/2$ —2 cm und darüber. In der in Formol gehärteten Leber sind die so veränderten Strecken der größeren Gallengänge durch die diffuse gallige Färbung leicht erkennbar.

3. Nach 2—6—24 Stunden hat die Blutüberfüllung der Leber im lebenden Tier entweder ein wenig zugenommen oder ist unverändert bestehen geblieben. Es fallen nunmehr in der Leber große Bezirke auf von meist kubischer oder keilförmiger Gestalt, die große Teile eines Lappens oder einen ganzen Lappen, meist mit Ausnahme der Hilusgegend, einnehmen. Diese Bezirke sind bedeutend tiefer rot als die Leber im allgemeinen; bisweilen sind sie im ganzen ein wenig geschwollen und mit einem stumpfen Rand versehen. Beim Einschneiden entleert sich aus ihnen mehr Blut, als aus den übrigen Leberteilen, indessen nur im Anfang der angegebenen Zeit; später entleert sich aus diesen Bezirken, im Gegensatz zu den übrigen Teilen der Leber, kein Tropfen Blut mehr.

Mikroskopisch im lebenden Tier sind hier die Capillaren und Lebervenen aufs stärkste erweitert, die Farbe des Blutes ist ganz dunkelrot, während die Interlobularvenen stärkst verengt oder verschlossen sind.

Spritzt man in dieser Zeit Perltsusche (etwa 10—15 ccm einer etwa 10 proz. Lösung) in die Ohrvenen ein und tötet das Tier etwa 10 Minuten danach durch Entbluten, so bietet sich dem unbewaffneten Auge ein höchst auffälliger Befund. Die ganze Leber ist schwarz, mit Ausnahme der erwähnten tiefroten Bezirke, die ihre Farbe behalten haben und sich dadurch scharf abheben; nur ganz vereinzelte Läppchen können durch eine geringe Menge der Füllungsmaße grau gefärbt erscheinen. Bei günstiger Lage und geringer Größe dieser Bezirke kann man bei Einspritzung unter dem Mikroskop im lebenden Tier folgenden eindrucksvollen Befund erheben. Die schwarze Füllungsmaße dringt rechts und links von dem Bezirk in die Interlobularvenen und über sie hinaus in das Capillarsystem des Leberläppchens ein, während die Interlobularvenen und das Capillarsystem innerhalb der roten Bezirke nicht gefüllt werden.

Im Schnittpräparat der nicht injizierten Leber der durch Nackenschlag getöteten Tiere sind die Capillaren und abführenden Lebervenen mit roten und weißen Blutkörperchen in normaler Anzahl gefüllt, die Interlobularvenen leer, von mittlerer Weite. Das Leberparenchym zeigt eine Abnahme des Glykogengehaltes und dazu eine Abnahme des Fettgehaltes. Nur in der Umgebung der dunkelroten Bezirke findet sich eine Zone in der Breite von etwa 3 Leberzellen, in der diese stark fetthaltig sind; die Capillarstrecken in dieser Zone sind eng und enthalten nur ganz vereinzelte Tuschkörnchen. Die Gallengänge, Lymphgefäß, mittleren und größeren Portalvenen zeigen den gleichen Befund wie für den 1. Abschnitt angegeben, d. h. eine leichte Erweiterung des Lumens; dagegen sind die Leberarterienzweige unverändert eng. Strukturveränderungen der genannten Gebilde fehlen.

Die kleinen sublobulären Nekrosebezirke sind unverändert geblieben.

In den tieferroten großen Bezirken sind die Capillaren und abführenden Venen bedeutend stärker erweitert und jene mit Doppelreihen von roten, zumeist

(optisch) verschmolzenen Blutkörperchen gefüllt. Die Interlobularvenen sind leer oder einzelne mit roten Blutkörperchen gefüllt und weit. Die Leberzellen sind fett- und glykogenfrei. Die Kerne der Leberzellen und der Capillaren etwas blasser gefärbt als normal. Die interlobulären Gallengänge innerhalb dieser Bezirke ein wenig weit, sonst unauffällig; dagegen zeigt der an der Spitze dieser keilförmigen oder etwa kubischen Bezirke gelegene größere Gallengang die oben angeführten Veränderungen. Nunmehr nimmt auch das den (nekrotischen) Gallengang umgebende Bindegewebe in seinen Zellen und Fasern keinen Farbstoff mehr an. In der dem Gallengang anliegenden größeren Portalvene befindet sich — nicht regelmäßig — ein das Lumen meist nicht verschließender, aus Leukozyten, Fibrin und Blutplättchen bestehender Thrombus an der dem nekrotischen Gallengang zugekehrten Seite; distalwärts, also leberrandwärts, kann sich roter Thrombus anschließen. Pfortader, Gallengänge und besonders Lymphgefäß an der Spitze des Keils, in der Umgebung der nekrotischen Gallengangsstrecke stärker erweitert als in der Leber im allgemeinen. Die Struktur und Färbbarkeit ihrer Wand ist nicht abgeändert, die der Pfortader auch da nicht, wo der Wand der Thrombus anhaftet.

Das Schnittpräparat nach Füllung mit Tusche durch Entbluten getöteter Tiere zeigt folgende Befunde. War die starke Hyperämie dieser Bezirke nach Ausweis der Beobachtung im lebenden Tier ausnahmsweise nicht plötzlich, sondern langsam, im Verlauf von 3—5 Stunden eingetreten und hatte man innerhalb dieser Zeit Tusche eingespritzt, so erscheinen diese Bezirke grau statt schwarz, wie die Leber im allgemeinen. In ihnen sind, wie das Schnittpräparat bestätigt, die Zahl und Größe der Tuschkörnchen deutlich vermindert; die Capillaren können beim Entbluten ihr Blut mehr oder minder stark entleert haben oder sie enthalten neben roten vermehrte weiße Blutkörperchen.

Nach der üblichen raschen Entstehung der großen dunkelroten Bezirke sind im mit Tusche gespritzten Präparat die Capillaren der Leber im allgemeinen durch schwarze Körnchen angefüllt, zumeist in der Randzone des Läppchens mehr als in der mittleren; ebenso enthalten die Interlobularvenen und Zentralvenen Tuschkörnchen in etwas geringerer Anzahl. Dagegen enthalten die Capillaren der tiefroten Bezirke nur rote (optisch) verschmolzene Blutkörperchen und keine Tuschkörnchen, ebenfalls nicht die Interlobularvenen. Die Zahl der weißen Blutkörperchen in der Strombahn dieser Bezirke ist offensichtlich vermindert.

Die Gallenblase zeigt eine schlaffe, weiche, nekrotische Wand, von der nur noch die Fasern sich nach van Gieson blaßrosa färben lassen. Gallenblaseninhalt trüb, grau-grünlich; Menge der Galle ausgesprochen verringert, Lumen der Gallenblase klein oder verkleinert.

4. Nach 1—3 Tagen: Die Leber ist im allgemeinen dunkelrot, mit glatter spiegelnder Serosa versehen. Sie schließt die mit matter oder spiegelnder Serosa überzogenen Bezirke ein, die numehr blaß-rötlich-gelblich bis lehmfarben sind und die ein dunkelrotes Grenzgebiet von 2—3 mm Breite besitzen. Neben mehr rötlicheren (jüngeren) finden sich lehmfarbene (ältere), etwas eingesunkene, von etwas weicher Konsistenz und matter Schnittfläche. Ihre Zahl und Größe wechselt; es gibt Leber, in denen nur wenige, etwa 2—3 solcher Bezirke vorkommen, andere, in denen fast die ganze Leber von ihnen eingenommen ist. Größere, frischere, können kleinere, ältere einschließen. In den hilusnahen Teilen der Leber sind die Bezirke seltener. Regelmäßig sind solche Bezirke in der Umgebung der Gallenblase vorhanden. An der Spitze jedes Bezirks, außerhalb und innerhalb derselben verlaufend, finden sich stark ikterisch verfärbte bis stricknadeldicke Stränge, die den beschriebenen nekrotischen Gallengängen mitsamt ihrer Umgebung entsprechen.

Mikroskopisch im lebenden Tier hat sich die Strombahn der Leber nicht verändert; an den umschriebenen Bezirken sieht man nicht mehr als mit unbewaffnetem Auge, — eine gleichmäßig gelbliche Fläche.

Das *Schnittpräparat* zeigt in der Leber im allgemeinen keine wesentlichen Abweichungen von dem zuletzt beschriebenen Befunde; die umschriebenen Bezirke dagegen weisen nunmehr ausgesprochene Nekroseveränderungen auf, insbesondere sind die Kerne weder des Parenchyms noch der Strombahn gefärbt. Nur die Fasern des peripherischen Bindegewebes sind blaßrosa gefärbt. Die Capillaren sind weit, leer oder enthalten ungefärbte körnig-krümelige Massen und zerfallene Leukocyten.

Im *Grenzgebiet* dieser Nekrosebezirke sind 2 Zonen unterscheidbar, eine innere, dem Zentrum des Nekrotischen und eine äußere, der Umgebung, d. h. dem anstoßenden Lebergewebe zugewandte. In der *inneren Zone*, von der Breite etwa eines Läppchens, sind die weiten oder erweiterten Capillaren, deren Kerne blaß gefärbt sind, anfangs mit wohlerhaltenen, stark vermehrten Leukocyten angefüllt, später, etwa am 3. Tage — nach Verlust der Kernfärbbarkeit, — mit stark vermehrten, verfetteten und zerfallenen Leukocyten, ebenso die Zentral- und Lebervenen. Rote Blutkörperchen sind dann nicht mehr vorhanden.

Die *äußere Zone* des Grenzgebietes, die bedeutend schmäler ist als die innere, knapp die Breite eines halben Läppchens hat, enthält in mit gutgefärbten Kernen versehenen weiten Capillaren und abführenden Venchen neben roten nur leicht vermehrte weiße, wohlerhaltene Blutkörperchen.

Das Parenchym der *inneren* — der „*Leukocytenzone*“ — zeigt Nekroseveränderungen und zwar leichteren Grades als das Gros des nekrotischen Bezirks, da sich die Kerne noch schwach färben lassen; das Parenchym der *äußeren Zone* zeigt verkleinerte Leberzellen mit dunkelgefärbten Kernen. Fett findet sich in beiden Zonen in äußerst geringer Menge in Form von kleinsten Tröpfchen oder es fehlt. Dieses Grenzgebiet umgibt den nekrotischen Bezirk auf allen Seiten, vielfach auch unter der Kapsel der Leber, hier zumeist etwas schmäler, als an den Seiten und oft nicht fortlaufend, sondern mit Unterbrechungen, oder es fehlt hier.

Um die nekrotischen Strecken der Gallengänge, die außerhalb der großen Bezirke, — hiluswärts von ihnen — liegen, kann Nekrose des Leberparenchyms in mehr oder weniger weiter Ausdehnung, bis etwa zu einer Läppchenbreite bestehen, in derselben Form, wie sie von den großen Bezirken beschrieben ist. Ist diese Nekrose vorhanden, dann sind auch die Strecken der Pfortader mit dem in ihr befindlichen Thrombus und die Lymphgefäße, ferner das Bindegewebe der Glissionschen Scheide in diesem Abschnitt nekrotisch. Ist die Nekrose allein auf den Gallengang beschränkt geblieben — meist bei kleineren Bezirken —, so fehlt wie die Nekrose der Glissionschen Scheide und der in ihr eingeschlossenen Gebilde, so die Nekrose des umliegenden Lebergewebes; dabei kann auch die Thrombose der Pfortader fehlen und fehlen bleiben.

Das Lebergewebe in der Umgebung der nekrotischen Gallenblase ist stets nekrotisch und zwar mit der Besonderheit, daß es aufgeheilt und gequollen ist, genau so wie die beschriebenen kleinen sublobulären Nekrosebezirke in der Leber im allgemeinen.

In der *Umgebung* von großen Nekrosebezirken finden sich Läppchen, in denen das Parenchym bedeutend stärker verkleinert ist als in der Leber im allgemeinen. Im Inneren dieser verkleinerten Läppchen sind rundliche nekrotische Bezirke vorhanden, oder aber die Nekrose erstreckt sich auf den ganzen Läppchenquerschnitt oder auf Zonen meist in der zentralen Hälfte des Läppchens, die durch Straßen nekrotischen Lebergewebes verbunden sind. Die Capillaren dieser Läppchen sind mit roten und leicht vermehrten weißen Blutkörperchen angefüllt; in

den nekrotischen Teilen erkennt man verfettete und zerfallene Leukocyten innerhalb der Capillaren, deren Kerne nicht gefärbt sind. Die Leberzellen daselbst sind ebenfalls zerfallen, nicht aufgehellt, kernlos, mit Kerntrümmern versehen. Das peripherische Bindegewebe dieser Läppchen ist stark vermehrt, an Zellen und Fasern; die mittleren Gallengänge deutlich erweitert, die kleinsten stark geschlängelt. Im Bindegewebe liegen vermehrte — zweifellos neugebildete — Capillaren, die mit roten Blutkörperchen erfüllt sind.

Diese Läppchen sind bisweilen — an großen nekrotischen Bezirken — sehr zahlreich vorhanden; sie können eine Zone von bis $1/2$ cm Breite einnehmen. An kleineren nekrotischen Bezirken fehlen sie.

5. Die Veränderungen, die *3—6 Tage nach der Unterbindung* vorhanden sind, unterscheiden sich von den beschriebenen nur dadurch, daß sämtliche Veränderungen stärker ausgesprochen sind; als neu ist nur das Fehlen des Leberzellfetts in der Umgebung der nekrotischen Bezirke zu erwähnen. Die Capillaren sind hier nicht mehr eng, sondern so weit, wie in der Leber im allgemeinen. In einigen Fällen findet sich eine mehr oder weniger starke Verklebung der nekrotischen Bezirke mit der Umgebung durch Fibrinbeläge, ein Befund, der auch schon zu früherer Zeit erhoben werden kann; das Fibrin ist leicht gallig-gelb gefärbt. Oder es liegt flüssiges, eiterzellhaltiges Exsudat auf der Ober- und Unterfläche der Leber ebenfalls von leicht gallig-gelber Farbe und ein ebenso gefärbter Fibrinbelag auf der ganzen Leberoberfläche, am stärksten und regelmäßig in der Gegend der Gallenblase. Die Darmschlingen und die Bauchwand außerhalb der Lebergegend sind stets von einer glatten und spiegelnden Serosa überzogen.

6. *Nach 10 Tagen:* Die Leber im allgemeinen ist dunkelrot, mit glatter, spiegelnder Serosa. Die nekrotischen Bezirke mit der Umgebung verklebt oder verwachsen oder von verdickter, glatter Serosa überzogen. Ihre Grenze gegen das Lebergewebe ist scharf, ihre Größe unverändert. Sie sind derb, eingesunken, oder etwas erweicht, breiig. Farbe der Schnittfläche grau-gelblich.

Im *Schnittpräparat* zeigt die Leber im allgemeinen folgenden Befund: das Parenchym ist fett- und glykogenfrei; die Zellen ein wenig — kaum merklich — verkleinert, in der zentralen Zone bisweilen ein wenig deutlicher als am Rande. Die Form der Läppchen erhalten, jedoch sind sie schärfer voneinander abgegrenzt als vor der Unterbindung und zwar dadurch, daß das peripherische Bindegewebe mit- samt den eingeschlossenen Gallengängen etwas verlängert ist; dabei ist es wenig oder gar nicht verbreitert. Daher treten, besonders bei schwacher, etwa bei Lupenvergrößerung, die Grenzen der einzelnen Läppchen schärfer hervor. Läppchen-capillaren weit, mit roten und weißen Blutkörperchen in normaler Zahl gefüllt. Gitterfasern verdickt, nach van Gieson ganz leicht rötlich färbbar; besonders deutlich in der Umgebung von Interlobularvenen und Zentralvenen. Interlobularvenen normal weit, meist leer, oder erweitert, die mittleren und größeren Pfortaderzweige weit, ihre Muskulatur leicht verdünnt. Die Adventitia zeigt leicht vermehrte Kollagenfasern, die dicht aneinander gelagert sind, während die Bindegewebsszellen — hier wie im gesamten peripherischen Bindegewebe — deutlich verkleinert, vielleicht auch an Zahl verminder sind. Die Kollagenfasern färben sich nach van Gieson lebhaft rot.

Die Gallengänge jeglicher Größe weit oder von normaler Weite, die Muskulatur der größeren ist vorhanden oder geschwunden, das Bindegewebe der Wand ist verdichtet, an Fasern vermehrt, die Bindegewebsszellen sehr spärlich, vielleicht an Zahl verminder.

Die Zweige der Leberarterie haben ein enges, verengtes oder überhaupt kein Lumen; nur einzelne größere am Hilus gelegene können weit sein. Das Lumen der Arterienzweige wird ausgefüllt von einer wie (durch die Fixierung geronnenes)

Plasma aussehenden Masse; in ihr liegen vereinzelte Endothelzellen. Die Muskulatur der Arterienzweige mit großen, wie gequollenen Kernen, sonst unauffällig.

Die Lymphgefäß, besonders die größeren, haben eine deutlich verdickte kollagen-faserreiche Wand, ihr Lumen stark erweitert, mit Lymphe und häufig mit zahlreichen Lymphocyten gefüllt.

Die im Leberbindegewebe vorhandenen spärlichen Elastinfasern sind vermindert oder völlig verschwunden, bis auf die Elastica interna der Arterienzweige.

Die großen nekrotischen Bezirke nehmen keine Kernfärbung an, das Protoplasma der Leberzellen färbt sich schwach gelblich. Nur die Fasern des Bindegewebes sind leicht blaßrosa (nach van Gieson) gefärbt. Läppchenkapillaren weit und leer. In zu- und abführenden Venchen können nicht färbbare Gerinnsel vorhanden sein. Die Zerfallsveränderungen im Grenzgebiet haben zugenommen; die zu innerst gelegenen Leukocytenträümmer sind kalk-, die daran anstoßenden fetthaltig, an sie kann sich eine Zone anschließen, in der die Leukocyten nur zerfallen sind, ohne Fett und Kalk zu enthalten. Capillarkerne dieser Zonen nicht gefärbt. Die kernlosen Leberzellen sind dort, wo die die Capillaren ausfüllenden Leukocyten verkalkt sind, ebenfalls schwach kalkhaltig; dort wo die Leukocyten verfettet sind, ebenfalls fetthaltig, mit feinsten Fettröpfchen am Rande der Zellen angefüllt. Die äußere Zone des Grenzgebiets zeigt weite, mit roten Blutkörperchen gefüllte Capillaren, mit deutlich vergrößerten Capillarkernen, und eine Vermehrung der Kollagenfasern; Leberzellen zum Teil verschwunden, die vorhandenen, mit Kernen versehenen verkleinert, pigmentiert. Das anstoßende Lebergewebe verhält sich wie das Lebergewebe im allgemeinen.

An der freien Oberfläche der Bezirke — unter der Serosa — kann, wie beschrieben, das Grenzgebiet im ganzen undeutlicher und schmäler sein. Vielfach fehlt hier die Leukocytenzone, so daß nur die kollagen-bindegewebige Zone vorhanden ist. Sie ist verschmolzen mit der verdickten, aus kollagenfaserreichem zellarmem Bindegewebe bestehenden Serosa.

Um die nekrotischen Strecken der größeren Gallengänge, die außerhalb der Nekrosebezirke an diese herantreten, findet sich eine ringförmig angeordnete Zone vermehrter, der Glissonschen Kapsel angehörender Kollagenfasern. An Stelle des wandständigen, nicht verschließenden Thrombus ist zellig-faseriges Bindegewebe getreten, das Reste des Thrombus einschließt, das übrige Lumen der Pfortader ist mit Blut gefüllt. Hatte die Nekrose über den Gallengang hinaus auch die Gebilde in der Glissonschen Scheide (Pfortader, Lymphgefäß, Nerven, Bindegewebe) und auch das umliegende Lebergewebe ergriffen, so findet sich um dieses herum eine Zone, die der kollagen-bindegewebigen Zone um die größeren Nekrosebezirke entspricht, während die Leukocytenzone fehlt.

Die Gallenblase ist klein, der Inhalt trüb, grau, die weiche nekrotische, kaum erkennbare Wand stößt an nekrotisches, mehr oder minder verflüssigtes Lebergewebe an und — an der freien Fläche — an Fibrin oder Verwachungsbindegewebe.

Die Läppchen und Läppchengruppen in der Umgebung der großen Nekrosebezirke zeigen eine stärkere Verkleinerung des Leberparenchys und eine stärkere Zunahme des peripherischen Bindegewebes an Zellen und Fasern, in dem die interlobulären Gallengänge vermehrt sind. Die zu ihnen gehörenden mittleren Gallengänge sind stark erweitert mit kubischem Epithel ausgekleidet und leer. Die innerhalb dieser Läppchen gelegenen Nekrosebezirke zeigen zerfallene Leberzellen, ihre kernlosen Capillaren enthalten zerfallene Leukocyten. Die Capillaren des Läppchens im übrigen mit roten Blutkörperchen in normaler Weise gefüllt, die weißen etwas vermehrt. Kein Fett- oder Glykogengehalt.

Die kleinen sublobulären Nekrosebezirke in der Leber im allgemeinen zeigen die gleichen Nekroseveränderungen wie eben beschrieben. Ein Grenzgebiet findet sich nicht.

Tuscheeinspritzung einer solchen Leber zeigt, daß die Capillaren der Nekrosebezirke jeglicher Art sich nicht füllen lassen.

7. Nach 20 Tagen zeigt die Leber im allgemeinen den gleichen Befund wie früher, insbesondere keine stärkere Bindegewebsvermehrung und Verkleinerung der Läppchen. Auch die großen Nekrosebezirke sind nach Form und Größe unverändert, nur stärker verflüssigt, mit der Umgebung verwachsen oder liegen unter verdickter spiegelnder Serosa. Die kleinsten konnten wir nicht weiter verfolgen, diese Tiere haben keine gehabt. — Die Leberzellen können Glykogen enthalten, die Sternzellen Fett.

III. Erklärender Teil.

Anatomische Vorbemerkungen über die Strombahn der Leberarterie.

Aus den Füllungsversuchen von *Ferrein*, *Kiernan*, *E. H. Weber*, *Kölliker*, *Theile*, *Melnikoff*, *Frerichs* und eigenen ist hervorgegangen:

1. daß die Hauptmasse des Blutes der Leberarterie die Gallengänge und die Gallenblase versorgt, ein kleiner Teil die Nerven der Leber, während die Wand der Pfortaderzweige nur von vereinzelten Capillaren durchzogen ist;

2. daß die Leberläppchen ausschließlich von der Pfortader gespeist werden; einen direkten Übergang von Leberarterien-Zweigen oder Capillaren in die Leberläppchen gibt es nicht. Sämtliche Capillaren vereinigen sich zu kleinsten Venchen, die in kleinere und größere Pfortaderzweige münden, diese Venchen sind die „inneren Pfortaderwurzeln“. Wir schließen uns damit auf Grund von eigenen Füllungsversuchen der Meinung von *Theile* an, entgegen der von *Mall*, *Pfuhl*, *Géraudel* und älteren Untersuchern wie *Rattone* und *Mondino* u. a.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß nach den Angaben von *do Rio Branco*, *Cohnheim* und *Litten* u. a. beim Kaninchen akzessorische Arterien nicht vorhanden sind; wir haben das in eigenen Versuchen bestätigt.

Die Ergebnisse unserer Injektionsversuche sollen in einem weiteren Teil unserer Leberstudien ausführlich mitgeteilt werden.

A. Erklärung der konstanten und allgemeinen Vorgänge schwachen Grades.

Unterbindet man nun die Leberarterie, so beraubt man die in der Glissonschen Scheide eingeschlossenen Gebilde ihrer Blutversorgung; diese Gebilde sind 1. die Gallengänge, 2. die Lymphgefäß, 3. die Nerven, 4. die Pfortaderzweige, 5. das Bindegewebe; darüber hinaus fällt eine gewisse Menge Blutes für das Leberparenchym fort, diejenige nämlich, die normalerweise mittels der inneren Pfortaderwurzeln zugeleitet wird. Daraus ergibt sich, daß wir zunächst die Veränderungen zu besprechen haben, die sich an den Gebilden in der Glissonschen Scheide und in dieser selbst vollziehen; dann die Veränderungen, die im Leberläppchen zustandekommen.

Beraubt man ein Organ oder einen Organteil seines Blutes plötzlich, vollständig und dauernd, so verfällt im allgemeinen das Gewebe der Nekrose. Wir haben die Glissonsche Scheide und ihre Einschlüsse nicht nekrotisch gefunden und müssen zuerst die Frage beantworten,

wie dies nach einem Eingriff zu verstehen ist, der mit einem Mal und auf die Dauer die Beziehung zwischen dem Blute und dem Gewebe, die durch die Capillaren vermittelt wird, vollständig aufhebt. Es erklärt sich das aus der Überlegung, daß, wie gezeigt werden wird, die Glisson-sche Scheide, nachdem dieser Eingriff vorgenommen, dauernd von Flüssigkeit durchströmt wird, die aus den von der Pfortader gespeisten Leberläppchenkapillaren stammt; wenn überall im Körper das Blut nicht unmittelbar auf das Gewebe einwirkt, sondern mittels der Flüssigkeit, die aus den Capillaren austritt und das Gewebe durchströmt, so ist dies auch nach Ausschaltung der Leberarterienstrombahn dadurch verwirklicht, daß die dünne Glissone-sche Scheide allseitig von den durchströmt bleibenden Läppchenkapillaren umgeben ist, aus denen die austretende Flüssigkeit wie im normalen Zustande des Organs, ohne einem Hindernis zu begegnen, in das interlobuläre Bindegewebe gelangt, um es zu durchströmen und in die Lymphkapillaren einzutreten, die sie zu den Lymphgefäß und in die Lymphknoten am Leberhilus führen. Diese Gewebsflüssigkeit ist es, die das Gewebe vor der Nekrose bewahrt und die die Rolle versieht, die auch sonst im Körper nicht nur Bindegewebe, sondern auch das verwickeltere, insbesondere auch innervierte glatte Muskelgewebe zu erhalten vermag, wie das die auf Ernährung durch dem Blute entstammende Gewebsflüssigkeit ange-wiesenen Arterien des Körpers beweisen. Von den Pfortaderästen und -zweigen ist anzumerken, daß sie Flüssigkeit aus dem Blute, das in ihnen fließt, beziehen und dadurch vor Nekrose bewahrt werden.

Wir werden später zeigen, daß diese dem Läppchen entstammende Flüssigkeit vermehrt und verlangsamt fließt; mit diesen Eigenschaften ist sie zwar imstande, das seiner Capillaren verlustig gegangene Gewebe vor Nekrose zu schützen, nicht aber seine normale Leistung und Bau aufrecht zu erhalten.

Auf sofort eintretende *Funktionsänderung* in Organen der Glisson-schen Scheide schließen wir aus der sehr starken Erweiterung der Lymphkapillaren und der muskelhaltigen Lymphgefäß, sowie aus der geringeren der (ebenfalls muskelhaltigen) Pfortaderstrecken, die hinter den Interlobularvenen beginnt und bis zum Hilus reicht, und der Gallengänge, die mit Muskelfasern versehen sie begleiten; schließlich aus der auch im lebenden Tier beobachteten Verengerung der Interlobularvenen, zu der die Erweiterung der Läppchenkapillaren gehört.

Alle diese Gebilde sind teils nachweislich innerviert, teils (die Lymphbahn) bestimmt als innerviert anzusehen; die Erweiterung, deren Entstehung mit einem Hindernis im Inhalte nichts zu tun hat, kann als dauerhaft nur mit Lähmung verschiedenen Grades der Wand der genannten Hohlorgane erklärt werden. Das rasche Eintreten der

Funktionsänderungen fordert als Erklärung eine Beeinflussung des *Nervensystems* als des empfindlichsten Teiles des Organs, das als erstes Glied der Organ- und Organteilvorgänge so lange betrachtet werden muß, als es in beeinflußbarem Zustande vorhanden ist.

Es gilt daher, den Einfluß, in der für das Nervensystem üblichen Sprechweise den *Reiz* namhaft zu machen, der die genannten Funktionsänderungen ins Dasein ruft. Als solcher ist einzig und allein die Aufhebung der Durchströmung der Leberarterie, vielmehr ihrer Capillaren, zu nennen; diese Beeinflussung ist geeignet, z. B. durch Veränderung der Sauerstoffzufuhr zu den Nerven und ihren Endorganen die Funktionsänderung der innervierten Teile zu bewirken. Diese Reizung wird sich, was die Blutstrombahn angeht, am stärksten an ihrem empfindlichsten Teil, dem aus den Interlobularvenen, Läppchen-capillaren und Lebervenulae bestehenden Endgebieten bemerkbar machen; in ihnen tritt als sichtbare Wirkung, wie später dargelegt werden soll, ein peristatischer Zustand (bestimmten Grades) auf; er geht, wie ebenfalls später gezeigt werden wird, mit Austritt vermehrter zellfreier Flüssigkeit aus den Läppchencapillaren einher. Die Reizung wird sich auch in der Glissonschen Scheide und den oben genannten Gebilden, die sie einschließt, bemerkbar machen; was hier im einzelnen vor sich geht, soll zuerst erörtert werden.

Wir knüpfen an das histologische Verhalten der auf die angegebene Weise stark, weit stärker als man es von einer Reizung der Dilatatoren einer mit erregbar gebliebenen Constrictoren versehenen Wand erwarten dürfte, erweiterten Lymphbahn an, insbesondere auch an die starke Vermehrung der Lymphocyten in der Lymphhe, und sehen in diesem Befunde einen Anhalt dafür, daß die aus den Läppchencapillaren stammende, wie wir zeigen werden, vermehrte Flüssigkeit verlangsamst wie in der Lymphbahn, so auch im Bindegewebe fließt; zu einem ausgesprochenen Ödem kommt es in ihm nicht, doch kann man von einer schon eine halbe Stunde nach der Unterbindung sichtbaren lockeren Beschaffenheit sprechen, im Vergleich zur normalen Struktur. Wie aus dem beschreibenden Teile hervorgeht, wird das Bindegewebe der Glissonschen Scheide an Kollagenfasern hyperplastisch und vermehren sich dieselben Fasern in der Wand der Gallengänge, Lymphgefäß und Pfortaderzweige. Es handelt sich also um eine Faserhyperplasie, nicht auch um eine Zellhyperplasie des Bindegewebes; wenn man auch die Zellen nicht zählen kann, so ist doch kein Zweifel, daß sie — von Ausnahmen abgesehen — nie Befunde aufweisen, die auf Vergrößerung und Vermehrung hinweisen würden; schließlich sind die vorhandenen Bindegewebzellen klein und sehr spärlich in dem an Fasern, die sich nach *van Gieson* lebhaft rot färben, vermehrten Bindegewebe. Die wenigen feinen Elastinfasern der Glissonschen Scheide und der in ihr enthaltenen Hohlorgane schwin-

den dabei; desgleichen nehmen stark ab oder schwinden ganz die Muskelfasern der Lymphgefäß und Gallengänge; in der Wand der mittleren und größeren Pfortaderzweige fällt die Abnahme nur gering aus. Schließlich ist zu erwähnen, daß auch in den Nerven der Glissonschen Scheide die Kollagenfasern sich vermehren und das Parenchym, die Nervenfasern, dünner werden oder zum Teil schwinden.

Was sich nach diesen Angaben in der Glissonschen Scheide und in den Organen, die sie enthält, abspielt, kann als Sklerose des Bindegewebes bezeichnet werden und kommt im Körper, wie bekannt, überall da zustande, wo vermehrte, der Blutbahn entstammende Flüssigkeit verlangsamt das Gewebe durchströmt; sammelt sie sich in sichtbarer Weise an, was, wie bemerkt, in unserem Falle nur in geringem Maße der Fall ist, so kann man mit *E. Krompecher** von *Ödemsklerose* des Bindegewebes sprechen. Die Faserhyperplasie, die eine solche der Kollagenfasern ist, während zugleich die Elastinfasern schwinden, kommt, wie aus den hierhergehörigen Untersuchungen hervorgeht, da zustande, wo die vermehrte, sich verlangsamt bewegende Flüssigkeit liefernde (peristatische) Blutüberfüllung geringer ist als in dem Falle, daß sie ein Granulationsgewebe, d. h. eine vorwiegend zellige Hyperplasie des Bindegewebes erzeugt, die mit Capillarneubildung einhergeht, die im Falle der Faserhyperplasie ausbleibt; die Abhängigkeit von einem geringeren Grade der Hyperämie tritt auch dadurch zutage, daß mit ihrem Sinken Granulationsgewebe (unter Abnahme der Capillaren) zu faserig-hyperplastischen Bindegewebe wird, wie es die Narbe darstellt. In dem uns beschäftigenden Falle liegt die Quelle der Flüssigkeit, wie bereits bemerkt, im Leberläppchen, das, wie wir noch zeigen werden, nach der Unterbindung der Leberarterie so durchströmt wird, daß den Capillaren die Lieferung vermehrter Flüssigkeit ins Bindegewebe zugeschrieben werden muß; eine andere Quelle kann nicht genannt werden. Wir reihen also den uns beschäftigenden Vorgang den zahlreichen bekannten an, in denen Sklerose des Bindegewebes in vermehrter und verlangsamer, durch Exsudation entstandener Flüssigkeit auftritt, Prozessen, die wohl allgemein so erklärt werden, daß die bestehende Beziehung zwischen der Flüssigkeit und dem Auftreten vermehrter Kollagenfasern eine ursächliche ist; im einzelnen denken wir uns den Zusammenhang so, daß aus der Flüssigkeit, die die Vorkörper des Kollagens enthält, vermöge ihrer Vermehrung neues entsteht und vermöge ihrer Verlangsamung das neu entstehende als ungelöste Substanz, nämlich Kollagen in Faserform, auftritt oder, wenn man den im strengen Sinn nicht haltbaren Ausdruck gebrauchen darf, ausfällt. Die Zurückführung von Neugebildetem auf Mehrzufuhr befriedigt das ursächliche Bedürfnis; die Erklärung des Auftretens von Stoffen in

* Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 22. 1911.

fester Form kann sich auf viele Erfahrungen in der Physio- und Pathologie berufen, die lehren, daß unter der angegebenen Bedingung, der verlangsamten Bewegung der Gewebsflüssigkeit, als Ausdruck eines an Ort und Stelle wenig lebhaften Stoffwechsels, Stoffe in ungelöster Form auftreten.

Darf somit die sich einstellende Sklerose des Bindegewebes als — in erster Annäherung — erklärt gelten, so machen wir für den Schwund des Parenchyms (der glatten Muskelfasern der Gallengänge, der Nervenfasern), denselben Übergang, der sich nach der Unterbindung der Leberarterie einstellt, in der Beziehung zu der Gewebsflüssigkeit (dem flüssigen Exsudat der Läppchenstrombahn) verantwortlich. Der Grundsatz, der uns auch hier leitet, ist, daß Parenchym in Dasein und Leistung gebunden ist an die normale Beziehung zur Gewebsflüssigkeit, eine Beziehung, die im normalen Organ durch Abwechselung der Phasen ihrer stärkeren und schwächeren Strömung charakterisiert ist, wie sie im Tätigkeits- und im Ruhezustand des Organs nachweislich bestehen, auch in der Leber, wie wir früher nachgewiesen haben. Rücksicht das durchschnittliche Maß dieser Durchströmung unter Wahrung dieser Abwechselung auf eine höhere Stufe, so erfolgt Wachstum in typischer Form; wird die Durchströmung unter Aufhebung dieser Abwechselung auf die Dauer anders eingestellt, sei es schwächer, sei es wie in unserem Fall stärker, so nimmt das Parenchym ab. Diese der Erfahrung entstammenden Beziehungen sollen hier nicht im einzelnen geklärt werden; wir dürfen auf das verweisen, was hierzu, nämlich zum gegensätzlichen Verhalten des Bindegewebes und Parenchyms zu verstärkter verlangsamter Durchströmung im ersten Kapitel auseinandergesetzt ist.

Ergänzend ist folgendes hinzuzufügen, und zwar in bezug auf die *Blutgefäße*; zuerst die *portalen**.

In allgemeiner Hinsicht ist hier voraus zu bemerken, daß, wie wir früher gezeigt haben, die Portalvenenäste und -zweige so schnell und so stark auf die Reizung reagieren, wie Arterien des gleichen Kalibers; sie stehen mit ihrer geschlossenen, bis zum Ende der (Arteriolen entsprechenden) Interlobularvenen vorhandenen *Mediamuscularis* auch im Bau Arterien nahe. Demgemäß dürfen wir das, was die Untersuchungen von der Ernährung der Arterien unter physio- und pathologischen Umständen ergeben haben, auf die der Pfortadervenen übertragen; insbesondere auch für sie behaupten, daß die Ernährung der Wand für solche, die keine adventitielle Strombahn besitzen, vom Plasma des im Lumen fließenden Blutes erfolgt, das durch das Endothel hindurch und — abgeändert — in die Umgebung austritt. Es gelangt

* Vgl. zum Folgenden: *Fritz Lange*, Studien zur Pathologie der Arterien. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 248. 1924.

auch aus dieser Umgebung Flüssigkeit in die Gefäßwand; wie wenig Bedeutung ihr zukommt im Vergleich zu der dem Blute im Lumen entstammenden, geht klar daraus hervor, daß, wie jeder Histologe weiß, Arterien mit unversehrter Wand durch nekrotisches Gewebe, durch das Lumen einer Lungenkaverne, durch verflüssigtes Hirngewebe ziehen. Was in der Wand einer Arterie, in unserem Falle dürfen wir sagen des Pfortaderastes vor sich geht, hängt von der nervalen Einstellung der Weite ab, die Menge und Geschwindigkeit je nach der Spannung der Wand in ihrem Einfluß auf die durchtretende Flüssigkeit bestimmt. Wir können das hier im einzelnen nicht ausführen; es muß genügen, zum ersten darauf aufmerksam zu machen, daß es sich, wie aus den Präparaten hervorgeht, um eine Erweiterung der herzwärts von den Interlobularvenen gelegenen, bis zum Hilus reichenden Pfortaderstrecken handelt; zum zweiten darauf hinzuweisen, daß dauerhafte Erweiterung (nicht stärksten Grades) dahin wirkt, daß vermehrte Flüssigkeit sich verlangsamt durch die Gefäßwand bewegt; als Folge hiervon tritt in ihr Kollagenfaserhyper- und Muskelfaserhypoplasie ein, Befunde, die in das Gebiet der Vasosklerose gehören. Wir fassen also, was den bindegewebigen Teil der Gefäßwand angeht, das Auftreten vermehrter Kollagenfasern in ihr ebenso auf, wie das Verhalten des Bindegewebes, in dem, wie wir gesehen haben, in Beziehung zu demselben Verhalten der Flüssigkeit, ebenso Sklerose auftritt; in der Wand der Pfortaderäste und -zweige kommt — in derselben Beziehung — die Abnahme der Muskulatur hinzu.

Die, wie gesagt, Arteriolen vergleichbaren feinsten Zweige, die Interlobularvenen, verhalten sich insofern abweichend, als sie in der ersten Zeit, wie im lebenden Tier festzustellen, eng oder (leicht) verengt sind; in diesem Zustande, der in der Kürze seines Bestehens keine erkennbare Strukturveränderung (als welche nur Hyperplasie der Wand in Betracht käme) nach sich zieht, werden sie bis etwa zum 8. Tage auch in den Schnittpräparaten angetroffen. Wir werden hierauf bei der Erläuterung der Läppchendurchströmung zurückkommen, da das Läppchencapillarsystem und die zugehörigen Interlobularvenen zusammen das Endgebiet der Leberstrombahn darstellen, das nur im ganzen behandelt werden kann. Nach dieser Zeit werden auch die Interlobularvenen weit und so verändert angetroffen, wie die großen Portalvenenäste und -zweige; ist ihre Strukturveränderung im Vorhergehenden miterklärt, so bleibt nur übrig, diesen Übergang in Weite oder Erweiterung zu erläutern, was wir alsbald an der angegebenen Stelle tun werden.

Es ist nun noch des Verhaltens der *Leberarterie* erklärend zu denken, die, wie mitgeteilt, stets stark zusammengezogen oder verschlossen angetroffen wird; im engen Zustande anwesende Blutkörperchen

werden sehr langsam aufgelöst, doch haben wir erhaltene noch nach 20 Tagen angetroffen. Während die Adventitia der Sklerose verfällt, die wir erklärt haben, bleibt in der Zeit, auf die sich unsere Beobachtungen erstrecken, der zusammengesetzte Vorgang der Kollagenfaserhyperplasie und der Muskelfaserhypoplasie aus; die Muskelfasern erscheinen lediglich wie leicht gequollen. Zur Erläuterung dieses Ausbleibens erinnern wir daran, daß dieser Vorgang an Durchströmung mit Blut in erweitertem Zustande gesetzmäßig gebunden ist; er kann sich also in einer undurchströmten Arterie nicht vollziehen. Die leichte Quellung muß auf Zutritt von Flüssigkeit aus dem umgebenden Bindegewebe beruhen, der auch die sehr langsame Auflösung der Blutkörperchen zuzuschreiben ist. Ihr schwacher Grad weist darauf hin, daß die stärkst, nicht selten bis zum Verschluß zusammengezogene Wand die Flüssigkeit schwer und schwach ein- und durchtreten läßt. So handelt es sich also in der nicht durchströmten stärkst zusammengezogenen Arterie um ein Gefäß, das der Hauptquelle seiner Ernährung, des im Lumen strömenden Blutes beraubt und der ein- und austretenden Flüssigkeit der Umgebung wenig zugängig ist, nur so weit, daß Nekrose ausbleibt. Eine solche Arterie wird langsamem Schwund des Parenchyms anheimfallen, so wie die Nabelarterien, mit denen die intrahepatischen Leberarterienäste nach der Unterbindung des Stammes verglichen werden können. Diesen in dem Vergleichsobjekt ungemein langwierigen Vorgang nehmen wir für die Leberarterie an; wir haben freilich in der kurzen Spanne Zeit, der unsere Beobachtungen gegolten haben, nicht einmal seine Anfangsbefunde, die sehr unscheinbar sein dürften, feststellen können.

Zum Schluß ist noch ein Wort der Erläuterung den *interlobulären Gallengängen* zu widmen, deren Verhalten wechselt, und zwar so, daß sich entweder nichts Merkliches an ihrer Struktur ändert, oder daß, weit seltener, ein sehr geringes Wachstum in Gestalt von Schlängelung auftritt. Wir haben in dem die Folgen der Choledochusunterbindung behandelnden Teil dieser Leberstudien gesehen, daß sich die kleinen Gallengänge als Ausführungsgänge mit einem im Vergleich zum Parenchym weniger verwickelteren Epithel wie das Bindegewebe verhalten, und daß sie sich durch Zufuhr vermehrter Flüssigkeit, die in dem zum Vergleich herangezogenen Falle aus den hyperämischen Leberarterien-capillaren stammt, dann ausgesprochen vermehren, wenn das Bindegewebe auch an Zellen hyperplastisch wird. Dies bleibt, wie gesagt, nach der Unterbindung der Leberarterie aus; wir verstehen es also, wenn sich auch das Epithel der Gallengänge nicht vermehrt, und führen dieses Ausbleiben seiner Wucherung auf dasselbe zurück, was uns das Ausbleiben von zelliger Bindegewebshyperplasie erklärt hat, auf den oben angegebenen besonderen Charakter der Durchströmung mit

Flüssigkeit. Daß sich in wenigen Lebern ein ganz geringes Wachstum der kleinsten Gallengänge — nicht in Gestalt von Sprossung und vermehrter Verzweigung, sondern von Schlägelung — eingestellt hat, braucht nicht wunderzunehmen; in einem solchen Falle wird die Durchströmung der Glissonschen Scheide etwas lebhafter gewesen sein. Der Befund gehört zu den Schwankungen im Verlauf der Folgen unseres Eingriffes, die sich in den hier zu besprechenden Vorgängen von geringer Stärke auch sonst in leichtem Maße bemerkbar machen.

Wir können nun zur Erläuterung des Verhaltens des *Läppchen-capillarnetzes* übergehen, von dem wir bereits bemerkt haben, daß es nicht allein, sondern nur zusammen mit den Interlobularvenen besprochen werden kann, mit denen es die *Endgebiete* der Leberstrombahn bildet. Hier wie sonst stellen wir nicht Capillaren und Arterien einander gegenüber (sprechen also nicht von einer Capillarphysiologie und -pathologie), sondern die Endgebiete, bestehend aus den Arteriolen (in unserem Falle: Interlobularvenen), den Capillaren und den Venulae, die für das Leberparenchym die Zentral- und Schaltvenen sind, und die großen (portalen) Gefäße, deren Verhalten wir bereits in allgemeiner Form erläutert haben, auf die wir aber werden zurückkommen müssen.

Wir haben oben die Aufhebung der Durchströmung der Leberarterie und ihrer Capillaren in ihrem Einfluß auf die Strombahnnerven der Leber als den Reiz bezeichnet, der (bei dem Ausbleiben von allgemeiner Gallestauung) allein in Betracht kommt; er muß auch zur Erklärung der Änderungen der Weite und Geschwindigkeit in den terminalen Gebieten dienen. Was in ihnen eintritt, ist ein peristatischer Zustand, also eine solche Einstellung nervalen Ursprungs, die, rein funktioneller Natur, das zuführende Gefäß verengt und die zugehörigen Capillaren erweitert; eine Änderung, die nur durch nervale Reizung von einer bestimmten Stärke erklärt werden kann und in der höheren Empfindlichkeit der innervierten Capillaren im Vergleich mit der der innervierten zuführenden Gefäßchen begründet ist. Da man überall im Körper da, wo das Nervensystem in Betracht kommt, aus der Wirkung auf die Stärke der Ursache, des Reizes schließt, sind wir berechtigt, dem angegebenen Reize die Wirkung zuzuschreiben, die wir im lebenden Tier haben entstehen sehen, das Auftreten des peristatischen Zustandes in einem bestimmten Grade, den wir bald angeben werden.

Diese Auffassung geht von dem aus, was die Untersuchungen von den dem Arteriensystem des Körpers zugehörigen Endgebieten ermittelt haben, mit denen wir diejenigen des Leberparenchyms, dessen zuführende Gefäße die Pfortadervenulae sind, vergleichen durften. Versuchen wir den Vergleich fortzusetzen, so stoßen wir auf Besonderheiten

des Verhaltens, darin bestehend, daß die weiter hiluswärts gelegenen Äste und Zweige der Pfortader, wie bereits bemerkt, von vornherein auf die gesetzte Reizung mit Erweiterung antworten und daß nach etwa einer Woche sich auch die bis dahin verengt gewesenen Interlobularvenen erweitern. Da Erweiterung, die eine dauerhafte ist und an die sich (infolgedessen) Sklerose der Wand — in dem angegebenen Zusammenhang — anschließt, eine stärkere nervale Reizung voraussetzt, als diejenige ist, die Zusammenziehung bewirkt, stehen wir somit vor Schwierigkeiten, die wir unter Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse zu erklären haben; wir haben also zunächst anzugeben, warum die sich hiluswärts anschließenden Pfortaderstrecken weit werden, während, wenn man das Verhalten des Arteriensystems zum Vergleich heranzieht, die stärkeren Pfortaderstrecken schwächer als die feinsten, nämlich mit geringerer Verengerung beteiligt sein müßten.

Ein Verständnis hierfür ist zu gewinnen, wenn man hinzutretende Reize namhaft machen kann, die nach der Unterbindung der Leberarterie auf die sich an die Interlobularvenen anschließenden Portalvenen einwirken. Das ist möglich durch den Hinweis darauf, daß, im Gegensatz zu der capillarfreien Wand der Interlobularvenen, die der größeren Venen Capillaren, sei es auch in geringerer Anzahl als die daneben liegenden Gallengänge, enthält, Capillaren, die der Leberarterie angehören; die Tatsache, daß sie nach der Unterbindung nicht mehr durchströmt werden, ist geeignet, die stärkere Wirkung des Eingriffes an Gefäßstrecken zu erklären, deren Wand normalerweise nicht allein von dem in ihnen strömenden Blute, sondern dazu von aus der Umgebung stammenden Capillaren ernährt wird; die Wirkung der Beseitigung ihres Einflusses lassen wir an den Endorganen der Strombahnnerven, die zu den glatten Muskelfasern gehören, angreifen.

Wir wissen nicht, ob diese Erklärung ausreicht; vielleicht kommt mit ihr ein anderer Einfluß in Betracht, nämlich der, daß das Wegfallen der Leberarterie mit dem wesentlich höheren Drucke, der in ihr und (durchschnittlich) wohl auch in ihren Capillaren und Venen (den inneren Pfortaderwurzeln) herrscht, befördernd auf die Blutströmung in dem intrahepatischen Pfortadergebiet wirkt. Trifft das zu, so wäre es vorstellbar, daß sich nach Aufhebung des Druckes in der Leberarterie vor den verengten Interlobularvenen das Blut staut und eine Reizung ausübt, die hinzutretend die bestehende Reizung verstärkt, vorausgesetzt, daß der peristatische Zustand in den Endgebieten zuerst entsteht und sei es auch nur kürzeste Zeit allein besteht, was man sich bei der hohen Empfindlichkeit ihres Nervensystems, die die höchste ist, sehr gut vorstellen kann, worüber indessen im lebenden Tier Gewißheit nicht zu gewinnen ist.

Was die spätere Erweiterung auch der Interlobularvenen angeht, die zunächst mit der dem peristatischen Zustande des terminalen Gebietes zukommenden Verengerung reagiert und sie eine Reihe von Tagen bewahrt haben, so kann dieser Übergang als so spät auftretend nicht auf die Anfangsreizung, die das Wegfallen des Leberarterienblutes setzt, zurückgeführt werden. Wir können ihn auch nicht dem Einflusse der sich entwickelnden Sklerose der Interlobularvenen, insbesondere der sich einstellenden Hypoplasie der innervierten, mit Nervenendorganen versehenen Muskelfasern ihrer Wand zuschreiben, zumal sie, wie aus den Präparaten erhellt, nicht der Erweiterung vorausgeht, vielmehr ihr, soweit sich mikroanatomisch an den kleinen, in vermehrten Kollagenfasern gelegenen Venen ermitteln läßt, ihr erst folgt; wir dürfen diesen Schluß deshalb nicht machen, weil die Interlobularvenen, so lange sie ohne durchgreifende Änderung ihrer Weite und der Geschwindigkeit des Blutes durchströmt bleiben, aus diesem Flüssigkeit in, wie wir gesehen haben, zur Erhaltung der Funktion (im besonderen Falle: der Enge) und Struktur genügender Beschaffenheit beziehen. Es bleibt daher nur die Annahme übrig, daß es zum Wesen der Constrictorenerregung der Pfortaderzweige (und vielleicht auch -äste) gehört, daß ihre Erregung nicht so lange anzuhalten vermag, wie es von den Arterien bekannt ist; zur Stütze dieser Vorstellung darf angeführt werden, daß die örtliche und allgemeine Wirkung des Adrenalins (in constrictorenerregender Gabe) in der Leber ganz wesentlich kürzer währt, als z. B. im Pankreas oder in der Niere.

Ist dem so, so hätten wir eine weitere Einsicht in das organindividuelle Verhalten der Leberstrombahn gewonnen, die jener anderen im ersten Teil der Leberstudien mitgeteilten an die Seite treten würde, nämlich der, daß eine Reizung der Erweiterer durch schwachen Reiz — mit Erweiterung der Endstrombahn und der Erhaltung der Erregbarkeit der Verengerer — in der Leber nicht zu bewirken ist, daß in ihr also kein Zufluß herbeizuführen ist. Weitere Studien müssen sich der Beantwortung der Frage widmen, ob in der Tat, wie es den Anschein hat, die Constrictorenerregung der Pfortadervenulae minder dauerhaft ist als die der Arteriolen des Körpers und leichter einer Constrictorenlähmung Platz macht; diese Untersuchung muß nicht oder nicht allein in der Leber des lebenden Tieres (wo sie auf technische Schwierigkeiten stoßen würde), sie kann auch mittelbar vorgenommen werden, nämlich durch Rückschlüsse aus den in der Leber des Menschen zu erhebenden mikroanatomischen Befunden auf das funktionelle Verhalten.

Wenn also die Leberstrombahn in ihrem im Körper einzig dastehenden Verhalten Aufgaben stellt, die wir erst im Laufe unserer Leberstudien kennengelernt haben, Aufgaben, an deren vorläufige Lösung wir nur

mit Hilfe dessen herangehen können, was von der Strombahn anderer Organe bekannt ist, so gehört zu den Problemen, die behandelt werden müssen, auch das, warum die Verlangsamung des Capillarblutes im Leberläppchen nachweislich noch fortbesteht, nachdem die Verengung der Interlobularvenen der Erweiterung Platz gemacht hat; war vorher, bei bestehender Verengerung eine vollständig befriedigende mechanische Erklärung der Verlangsamung im erweiterten Capillarsystem der Läppchen vorhanden, so scheint sie jetzt zu fehlen. Dem ist indessen nicht ganz so; man darf auch in dieser Angelegenheit nicht vergessen, daß wir es nicht mit Arterien, sondern mit Venen zu tun haben, Ästen und Zweigen des Pfortaderstammes, in dem der Blutdruck nur einige mm Hg beträgt. Es reicht vielleicht zum Verständnis aus, daß die nun allgemein gewordene starke Erweiterung der Pfortaderstrombahn, indem sie ein Mißverhältnis zwischen dem Druck im Hauptstamm und dem vergrößerten Verzweigungsgebiet setzt, den Blutdruck in den Läppchencapillaren (wie im Delta eines Stromes) so vermindert, daß das Blut in ihnen, die ebenfalls erweitert sind, verlangsamt fließt. Hier wie überall erklären wir die Blutströmung mechanisch, die Bedingungen der mechanischen Wirkungen sehen wir aber in der Beeinflussung, die die innervierte Strombahn durch Reizung erfährt und die nachweislich am Anfang des verwickelten Vorganges steht, der uns hier beschäftigt.

Indem wir zur Erläuterung des Verhaltens des *Läppchencapillarsystems* übergehen, erinnern wir daran, daß, wie bereits bemerkt, in ihm das Blut in erweiterter Bahn verlangsamt fließt, daß diese peristatische Hyperämie sofort nach der Unterbindung — als Wirkung der angegebenen Reizung — einsetzt und sehr lange bestehen bleibt; daß es sich um eine peristatische Erweiterung und Verlangsamung, also um eine solche handelt, bei der die Erregbarkeit der Verengerer herabgesetzt ist, haben wir während der ganzen Dauer ihres Bestehens durch Aufträufeln von Adrenalin bestätigt, das in der constrictoren-erregenden Gabe von 1:10 000 stets nur sehr leichte Verengerung von sehr kurzer Dauer (1 Min. und weniger) bewirkte, worauf der Ausgangszustand zurückkehrte. Die normale Leber des Kaninchens erblaßt vollständig auf 3—4 Min.

Der Grad dieser peristatischen Hyperämie ist als leicht zu bezeichnen, da sich die roten Blutkörperchen nicht so stark verlangsamt bewegen, daß man ihre Bewegung sieht (die sog. „körnige Strömung“ an die Stelle der homogenen tritt); nur in einzelnen Lebervenen kann man eine leicht körnige Strömung feststellen; zu dem leichten Grade der peristatischen Hyperämie paßt auch, daß sich das Zahlenverhältnis der roten und weißen Körperchen nicht merklich ändert. Diese Hyperämie ist es, die vermehrte zellfreie Flüssigkeit abgibt, wie wir aus

dem Verhalten der Glissonschen Scheide, insbesondere ihrer Lymphbahn, geschlossen haben.

Unter dem Einfluß dieser Flüssigkeit, die das Leberparenchym durchläuft, schwindet sein Fett- und Glykogengehalt langsam, etwa im Verlauf von 3—8 Tagen; die intravenöse Einspritzung von Adrenalin hat, nachdem und weil der Glykogengehalt verlorengegangen, keine Hyperglykämie und Glykosurie zur Folge, wie *Collens* und Mitarbeiter nachgewiesen haben. Auch die Gallesekretion nimmt in der Regel leicht ab (*Asp, Betz, Schiff, Kottmeyer*), jedoch niemals in dem Grade, wie es nach der Unterbindung des Choledochus der Fall ist. Die Leberzellen verkleinern sich allmählich leicht; dagegen vergrößern sich die Capillarzellen ein wenig und die Gitterfasern verdicken sich, so daß sie sich nach *van Gieson* blaßrosa färben.

Alle diese hier an der Hand der beschreibenden Angaben zusammengestellten Eigentümlichkeiten, Änderungen, die insgesamt als leicht zu bezeichnen sind, erklären sich befriedigend aus der bestehenden leichten peristatischen Hyperämie. Wir verweisen auf die früheren Mitteilungen, in denen ausführlich begründet worden ist, daß Hyperämie der genannten Art (die einzige Form, die, wie bemerkt, in der Leber vorkommt), gleichgültig durch was für eine Reizung sie entsteht und besteht, Glykogen und Fett, die nur bei Ischämie auftreten und sich halten, zum Schwinden bringt. Man versteht auch, daß die Gallemenge leicht abnimmt; denn wenn die Bildung auch dieses Sekrets nicht Sache der Leberzelle an sich ist, sondern zugleich der Blutströmung, nämlich langsamer Strömung in weiter Bahn, so wird einer Änderung dieser, die so beschaffen ist, daß sie Verkleinerung der Leberzellen herbeiführt, auch die Verminderung der Gallemenge zugeschrieben werden dürfen. Und was schließlich diese Hypoplasie des Leberparenchyms einerseits, die äußerst geringen Wachstumsvorgänge des Capillarsymplasmas und der Gitterfasern andererseits angeht, so ist zur Erklärung dieses zusammengesetzten Vorganges alles nötige wie in der vorangehenden Mitteilung so in der vorliegenden da gesagt, wo wir uns mit der Erläuterung des gleichen Vorganges in Gebilden der Glissonschen Scheide beschäftigt haben, die Parenchym und Stroma besitzen.

So haben wir denn alles, was wir bisher von den beobachteten Vorgängen und Veränderungen berücksichtigt haben, von einer peristatischen Hyperämie in den Endgebieten abhängig gemacht, die auf das in diesen gelegene Gewebe wirkt und die ihres Blutes beraubte Glissonsche Scheide in Mitleidenschaft zieht; beides mittels der vermehrten Flüssigkeit, die aus den erweiterten, verlangsamt durchströmten Capillaren der Läppchen austritt und im Läppchenzwischen-gewebe und seiner Lymphbahn weiterfließt zum Hilus. Als die Reizung, die diesen Vorgang in Gang bringt, haben wir den Einfluß kennengelernt,

den die Aufhebung der Arterienstrombahn im Zwischengewebe auf das Strombahnervensystem ausübt. Wirkt der Eingriff, hämodynamisch betrachtet, dahin, daß die Leber weniger Blut erhält, so zwingen die Beobachtungen, nicht zuletzt die im lebenden Tier gewonnenen, dazu, den hämodynamischen, physikalischen Standpunkt zu verlassen und ihn mit dem physiologischen zu vertauschen, auf dem das, was geschieht, Reizung des Nervensystems setzt, die aus den Folgen zu erschließen und deren Grad ebenfalls aus den Folgen zu ermitteln ist. Nur auf die Stärke der Reizung, nicht auf die Art derselben kommt es an.

B. Erklärung der inkonstanten und umschriebenen Vorgänge stärksten und starken Grades.

Haben wir im Vorhergehenden erklärt, was in der ganzen Leber regelmäßig vor sich geht, und dabei erkannt, daß es sich um schwache Vorgänge handelt, so gehen wir nun zur Erläuterung von Befunden über, die in der Leber nach der Arterienunterbindung nicht regelmäßig, doch häufig auftreten, Befunden, die Teile des Organs betreffen und in das Gebiet der Nekrose gehören, also stärkste sind, und in das der Bindegewebshyperplasie, die mit Gallengangswucherung und beträchtlicher Parenchymabnahme einhergeht und starken Grades ist. Hiernach treffen wir unsere Einteilung.

a) Die Nekrose.

Wir schicken der Erörterung der *Nekrose* in der Leber einen Abschnitt voraus, der sich mit der *Nekrose der Gallenblase* (und einer schmalen anstoßenden Zone Lebergewebes) beschäftigt; sie stellt sich im Unterschiede von der Nekrose allein von Leberteilen ständig in ganzer Ausdehnung der Wand und in dem an sie anstoßenden Lebergewebe ein. Der Vorgang, obwohl als konstant nicht in die Reihe der inkonstanten passend, soll zuerst erörtert werden deswegen, weil er Einzelheiten darbietet, die, leicht zu verstehen, der Erklärung der verwickelteren Befunde im Leberinnern vorarbeiten werden.

Leicht verständlich ist die Nekrose der Gallenblase deswegen, weil sie auch beim Kaninchen von einer einzigen Arterie, der *Cystica*, mit Capillaren versorgt wird, einer Arterie, die distal von der Unterbindungsstelle abgeht, so daß die Gallenblase nach der Unterbindung der Leberarterie die Durchströmung mit Blut verliert. Wir haben im beschreibenden Teil berichtet, daß schon $1/2$ Stunde danach die Gallenblase schlaff ist: offenbar durch Lähmung ihrer Muskulatur, die die Beziehung zum Blute verloren hat. In die gelähmte und infolge der Trennung, Sequestration vom Blute der Nekrose entgegengehende Wand dringt die Galle ein; nachdem wir im vorigen Kapitel gezeigt

haben, wie rasch Galle die Kerne im vom Blute sequestrierten Gewebe auflöst, nimmt es nicht wunder, daß dies nach höchstens 2 Stunden geschehen ist; Blut, das sich, unbewegt, nur in Venen findet, wird ebenso rasch in der weich werdenden Wand von der Galle aufgelöst. Es lassen sich bald danach nur noch die Kollagenfasern der Wand, indessen abgeschwächt, färben. Die Gallenblase ist nun stets nur noch schwach mit trüber Galle gefüllt; offenbar nimmt sie nun keine Galle aus der auch nach der Unterbindung, wie wir bemerkt haben, (leicht abgeschwächt) sezernierenden Leber mehr auf und gibt keine in den Darm ab; dies ist begreiflich, da Zu- und Abfluß Sache der innervierten Muskulatur der Wand sind, die gelähmt ist und nekrotisch wird. Dazu kommt, wie wir sofort und an späterer Stelle sehen werden, daß die Gallenblase Inhalt durch ihre Wand hindurch verliert.

Wir sagten, daß die Galle in die Wand eindringt, sie dringt aber auch durch sie hindurch und gelangt in das anstoßende Lebergewebe; je nach der Menge, die zur Zeit der Unterbindung in dem beim Kaninchen stets mehr oder minder gefüllten Organ vorhanden gewesen, verschieden weit, nie mehr als einige Läppchen weit. So erklärt sich, indem wir uns auf die Beweisführung im vorigen Kapitel beziehen, die streng an die Umgebung der Gallenblase gebundene Nekrose einer schmalen Zone Lebergewebes; die hier sehr rasch auftretende Stase in den zugehörigen Capillaren, wie sie nachweislich die Galle bewirkt, ist ihre Ursache. Aufhellung und Quellung der Leberzellen treten denn auch vor Einsetzen der Nekroseveränderungen genau so auf, wie in den sich entwickelnden Nekrosebezirken nach Choledochusunterbindung, die durch gestaute aus dem Leberparenchym austretende Galle zustande kommen; hier wie dort ist das der Nekrose entgegengehende und nekrotisch gewordene Gewebe gallig (-grün) gefärbt. In der Folge werden das sich erweichende Lebergewebe und die ebenfalls erweichende Gallenblasenwand ein wie gesagt gallig gefärbtes strukturloses Ganzes.

Es hat sich somit bestätigt, daß Galle — mittels Stase — Nekrose von Lebergewebe hervorbringt. Arterienunterbindung kann also so wirken, daß Galle an der innervierten Strombahn als Reiz angreift mit dem Erfolg, daß Stockung ihres Inhaltes entsteht. Hiervon werden wir im folgenden Gebrauch machen; indessen ehe wir zur Erklärung der Nekrose im Leberinnern (fern der Gallenblase) übergehen, haben wir noch einer bemerkenswerten Eigentümlichkeit zu gedenken, auf die wir uns im folgenden ebenfalls berufen werden.

Wir meinen die Tatsache, daß die Nekrose des an die durchlässig gewordene Gallenblase anstoßenden Lebergewebes auf Stase nicht in den anstoßenden Endgebieten der Leberstrombahn beruht, sondern rein auf Capillarstase: in allen Capillaren, die von der eindringen-

den Galle erreicht werden, tritt Stase (als Dauerzustand) auf, die scharfe Grenze des Stasegebietes verläuft durch die Endgebiete hindurch, konzentrisch zur Wölbung der Gallenblase. Wir werden, wie gesagt, hierauf zurückgreifen, daß Galle Capillarstase machen kann.

Wir wenden uns nun der Erklärung der umschriebenen Veränderungen im Lebergewebe zu, die nach der Unterbindung (fern von der Gallenblase) auftreten und stärksten Grades sind. Als wir uns im ersten Abschnitt dieses erklärenden Teiles mit der Glissonschen Scheide und dem was sie einschließt beschäftigten, haben wir gezeigt, daß sie, obwohl der Durchströmung mit Blut durch die Unterbindung der Leberarterie beraubt, nicht nekrotisch wird, weil sie von der hyperämischen Läppchenstrombahn Flüssigkeit empfängt, die das Gewebe erhält. Für unsere Versuche (an Kaninchen) gilt, daß sehr häufig hiervon eine Ausnahme festzustellen war: es sind in der Leber einzelne, verstreute *Strecken größerer und mittlerer Gallengänge nekrotisch* geworden, und zwar innerhalb 30—120 Min. nach der Unterbindung. Aus dem beschreibenden Teil geht hervor, daß die Länge dieser Strecken zwischen $\frac{1}{2}$ und 3—4 cm schwankt und daß im Querschnitt entweder die ganze Wand oder ein Teil derselben nekrotisch ist und bleiben kann.

Von den Fragen, die dieser Befund aufwirft, ist die erste, warum gerade Gallengänge, und zwar solche, die nicht die kleinsten interlobulären sind, nekrotisch werden, auf der Grundlage zu beantworten, daß, wie die Injektionspräparate lehren, ihre muskelhaltige Wand mit eigenen Capillaren versorgt ist, die, von der Leberarterie gespeist, wesentlich stärker entwickelt sind, als die der gleich großen Pfortaderäste, als deren wichtigste Ernährungsquelle wir das in ihnen fließende Blut erkannt haben. Diese Versorgung, die der Wand der kleinsten muskelfaserfreien Gallengänge abgeht, fällt zwar nach der Unterbindung fort, indessen genügt dieser Umstand, wie wir gesehen haben, nicht, die Nekrose zu bewirken, wohl aber eine Lähmung der Muscularis herbeizuführen, eine Lähmung, die auf einen Teil der Wand sich beschränken kann, häufiger aber sie ganz befällt. Diese Lähmung macht es der Galle möglich, in die Wand einzudringen und sich staseerzeugend sowie im Sinne der Zerstörung des durch Stase sequestrierten Gewebes zu betätigen. Es handelt sich also um denselben Vorgang, wie er sich an der Gallenblase abspielt; ist diese beim Kaninchen immer — in verschiedenem Grade — gefüllt, so nehmen wir für die Gallengänge, die unzweifelhaft nicht dauernd Galle enthalten, an, daß es diejenigen sind, in denen sich zur Zeit der Unterbindung Galle befunden hat, die auf die angegebene Weise der Nekrose überliefert werden. Wir haben denn auch stets diese Gallengänge gallig gefärbt gefunden.

Wir haben es also in der Nekrose von Gallengangsstrecken mit einem Seitenstück zu der Nekrose der Gallenblase zu tun; an den kleinsten Gallengängen bleibt sie aus, da ihre capillar- und muskelfreie Wand weder gelähmt noch nekrotisch wird und da zur Ernährung dieser sich wie das Bindegewebe verhaltenden einfachen Gebilde der Flüssigkeitsstrom genügt.

Welche Bedeutung dieser Nekrose von größeren Gallengängen zu kommt, was sie mit sich bringt und nach sich zieht, wird sich ergeben, wenn wir uns nun der Erklärung der *Nekrose von Leberläppchengewebe* zuwenden; wir erinnern daran, daß sie in einer Leber auftritt, in der durch die Unterbindung der Arterie ein (leichter) peristatischer Zustand der Strombahn und Strömung besteht, in dem aus verengten Interlobularvenen das erweiterte Capillarsystem verlangsamt durchströmt wird; der Grad jener Verengerung und dieser Erweiterung bestimmen den der Verlangsamung des Capillarblutes, der, wie gesagt, ein geringer ist.

Um mit den *großen und größten Nekrosebezirken* zu beginnen, so konnten wir, wie berichtet, in Leberlappen und umfangreichen Teilen solcher, die sich an die soeben erklärten nekrotischen Gallengangsstrecken wie an Stiele anschlossen und breit bis zur Serosa reichten, feststellen, daß schon 1—2 Stunden nach der Unterbindung Stase bestand; dies ist aus der Beobachtung im lebenden Tier hervorgegangen, die einen stärkeren Grad der Erweiterung der Capillaren, eine dunkelrote homogene Farbe ihres Inhaltes und verschlossene Interlobularvenen nachgewiesen hat. Spritzten wir den Tieren in dieser Zeit Tuschelösung in die Ohrvene, so sahen wir den Farbstoff wohl in die Strombahn der übrigen Leber eindringen, wobei das Organ tiefgrau gefärbt wurde; — die Stasebezirke blieben dagegen unverändert dunkelrot; dieser Farbenunterschied hielt sich auch nach der Tötung durch Entbluten: in der nun schwärzlichen Leber hoben sich schroff die dunkelroten scharf begrenzten Gebiete ab, in denen hinter verschlossenen blut- und tuschefreien Interlobularvenen die erweiterten Capillaren mit tuschefreiem Staseblut gefüllt waren. Adrenalin ist auf diese Stasebezirke wirkungslos, Blut tritt aus ihnen auf Schnittflächen nicht aus. Die Schnittpräparate bestätigen das Gesagte, sie zeigen überdies, daß die Tusche in die hiluswärts von den durch Zusammenziehung verschlossenen Interlobularvenen gelegenen Pfortaderstrecken eingedrungen ist. Wir haben auch durch Einspritzung in noch früherer Zeit, zur Zeit der Entwicklung der Stase, also im starken prästatischen Zustande, durch Tuscheinjektion nachgewiesen, daß sehr wenig Farbstoff in die stärker, dunkler geröteten Teile, die späteren Stasebezirke eindrang; deswegen, weil hier die zuführenden Gefäßchen bereits stark verengt waren, also dicht vor dem Verschluß gestanden haben,

der die Stase in den erweiterten Capillaren mit sich bringt. An Einzelheiten ist zunächst zu erwähnen, daß es sich nicht überall um Stase im strengen Sinne des Begriffes handelt, der das Merkmal der optischen Verschmelzung der roten Blutkörperchen, wie sie Verlust des Plasmas bewirkt, einschließt; es ist auch Stillstand roten Blutes, das Plasma zwischen den Blutkörperchen enthält, im Spiele. Ferner ist noch darauf hinzuweisen, daß nach langsamer Entwicklung der Stase in einem gewissen (geringen) Grade vermehrte weiße Blutkörperchen im Staseblut eingeschlossen sein können; sie sind im Blute auf einer bestimmten Stufe der sich steigernden Verlangsamung zurückgeblieben.

Wir haben also auf mehrere Weisen einwandfrei nachgewiesen, daß in den großen Leberbezirken, um die es sich jetzt handelt, Stase (oder Stillstand) entsteht und bestehen bleibt. Es sind die Bezirke, in denen die Blutströmung auf die Dauer erloschen ist, diejenigen, in denen die Nekroseveränderungen auftreten. Die Ausschaltung der Durchströmung mit Blut erklärt die Nekrose als eine Sequestrationsnekrose.

Das durch die Stase sequestrierte Leberparenchym dieser größten Nekrosebezirke ist nicht gallig gefärbt; hört doch mit dem Auftreten der Stase die Galleabsonderung auf und aus der Nachbarschaft, nicht ikterischem Lebergewebe, dringt keine Galle ein. In der Folge, und zwar im Verlauf von mehreren Stunden sind die Leberzellen der Färbung weniger zugänglich, während sich die Gebilde in der Glissonschen Scheide, auch die kleinsten Gallengänge mit ihren Kernen, noch gut färben lassen. In den nächsten Tagen läßt die Färbbarkeit noch weiter nach und schwindet, auch in den Einschlüssen der Glissonschen Scheide, in der sich nun nur noch die Kollagenfasern schwachrot färben lassen. Im lebenden Körper betrachtet sieht der ausgesprochen dunkelrote Nekrosebezirk bald blaßrot, dann lehmgelb aus und es beginnen leichte Erweichungsvorgänge. Am 20. Tage ist nur noch ein graugelblicher Brei vorhanden. Es sind das die dem auf die Dauer sequestrierten Lebergewebe zukommenden sekundären Veränderungen, wie sie, ohne daß Galle mitwirkt, ablaufen; sie zu erklären ist nicht mehr unsere Aufgabe.

Nachdem wir diese größten Nekrosebezirke auf Stase in sämtlichen Endgebieten, aus denen sie zusammengesetzt sind, zurückgeführt haben, ist nun der *Nervenreiz* anzugeben, der die in Stase endigende Kreislaufänderung bewirkt. Dieser Reiz ist nicht mechanischer Natur, besteht also z. B. nicht in einem Hindernis für den Abfluß des Blutes; ein solches Hindernis fehlt in den abführenden Venen. Er hat auch mit Gallestauung, also chemischer Reizung, in dem Sinne nichts zu tun, wie nach der Unterbindung des Ductus choledochus: die Leber nach der Arterienunterbindung ist nicht ikterisch und in Stasebezirken,

die bei und durch Gallestauung entstehen, verlaufen die Nekroseveränderungen, wie wir im vorigen Kapitel gezeigt haben, wesentlich schneller; das Nekrotisierte ist denn auch nicht gallig gefärbt wie nach Choledochusunterbindung. Es bleibt daher nur übrig, an der Spitze des der Nekrose anheimfallenden, meist kegelförmigen Gebietes oder im Hilus eines Lappens, der der Nekrose entgegengeht, nach einer Quelle für die Reizung zu suchen; wir sehen sie darin, daß hier, wie bereits mitgeteilt und erklärt, *Galle* aus dem gelähmten, der Nekrose entgegengehenden Gallengang, der zu dem künftigen Lebersequester gehört, austritt. Sie trifft das neben ihm gelegene Nervenstämmchen, dessen Fasern sämtliche Interlobularvenen und Capillaren des Gebietes, in dem die Stase auftritt, versorgen. Nachdem wir im vorigen Kapitel gezeigt haben, daß *Galle* ein Reizstoff ist, der Stase erzeugt, indem er am Strombahnnervensystem angreift, dürfen wir annehmen, daß sie das auch vermag, indem sie nicht an den Nervenendorganen, wie bei Gallestauung, sondern am Nervenstamm angreift. Wir behaupten freilich nicht, daß hierin die einzige Reizung zu sehen ist; glauben vielmehr, daß diejenige *Galle*, die sich in dem späteren Nekrosebezirk befindet und diejenige, die in ihm während der Entwicklung der Stase etwa noch abgesondert wird, bei der Entstehung der Stase bis zu einem gewissen Grade mitwirkt; solche *Galle* kann, wie man annehmen darf, nach Einsetzen der Lähmung des Gallenganges nicht regelrecht abfließen. Die entscheidende Rolle darf dieser *Galle* allerdings nicht zugeschrieben werden, da wie betont, ihre rasch zerstörende Einwirkung auf das sequestrierte Lebergewebe (und auf das Staseblut) zu vermissen ist; sie wird dazu zu gering an Menge sein.

Neben dieser Nekrose großen und größten Umfanges treten an Ausdehnung *die übrigen Formen der Nekrosebezirke* im Parenchym stark zurück.

Die *erste Form* kann kurz behandelt werden; sie ist unbeständig, doch nicht selten und besteht darin, daß um die vorhin erklärten, für *Galle* durchlässig und nekrotisch gewordenen Gallengänge nachträglich, nämlich nach Ablauf des ersten Tages, ein Mantel nekrotisierten Lebergewebes angetroffen wird, dessen Dicke wechselt und den Durchmesser eines Läppchens nicht übersteigt. Diese Nekrosebezirke stimmen in allen beobachteten Einzelheiten überein mit dem, was für die Nekrosezone an der *Galle* an die Umgebung abgebenden Gallenblase beschrieben worden ist; wir ziehen den Schluß, daß es auch hier die *Galle* ist, die nicht nur in die Wand des Gallenganges ein-, sondern auch aus ihm austritt und soweit sie (je nach ihrer Menge) reicht, Stase und Nekrose bewirkt. Wie an der Gallenblase, so entspricht das — gallig gefärbte — Nekrotisierte nicht Endstromgebieten, sondern dem Ausschnitt aus dem Capillarsystem mehrerer Läppchen,

das in dem mantelförmigen, konzentrisch zum Gallengang verlaufenden Lebergewebe liegt, in dem später die Nekrose angetroffen wird. Hier wie dort schließen wir aus dieser Formeigentümlichkeit auf Capillarstase als Ursache der Nekrose.

Die zweite Form der Nekrose kleinen Umfanges sind *sublobuläre* von kegelförmiger Gestalt (Basis an der Peripherie, Spitze an oder nahe der Zentralvene) oder kugelige an beliebiger Stelle des Läppchens gelegene. Hierin und in ihrem sehr frühen Auftreten — sie können schon nach etwa einer Stunde voll ausgebildet und mit kernlos gewordenen Leberzellen versehen sein — ferner in ihren sämtlichen anderen Eigentümlichkeiten, insbesondere der Quellung der Leberzellen, der frühen Auflösung des Staseblutes in den Capillaren, deren Kerne färbbar bleiben, und der frühen Aufhebung der Färbbarkeit der Leberzellkerne stimmen diese Nekrosebezirke vollständig überein mit dem was als „Netzbezirke“ in der Literatur über die Wirkung der Choledochusunterbindung beschrieben ist und was wir im vorigen Kapitel ausführlich auf chemische Reizung des zugehörigen Strombahnnervensystems durch gestaute Galle zurückgeführt haben. Der Befund, von ihm, um es nochmals hervorzuheben, insbesondere das frühe Verlorengehen der Leberkernfärbbarkeit und die frühe Auflösung der roten Blutkörperchen, ist so einzigartig in der pathologischen Histologie der Leber, er ist, wie wir an der genannten Stelle gezeigt haben, so eindeutig auf die Reizungswirkung der Galle zurückzuführen, die zusammen mit ihrer auflösenden Wirkung auf sequestriertes Gewebe als allen seinen Einzelheiten zugrunde liegend nachgewiesen werden konnte, daß wir berechtigt sind, diese nach Arterienunterbindung in beliebigen Stellen des Organs auftretende Form der Nekrose auf Gallenstauung zurückzuführen; dies ist leicht möglich, da wir gezeigt haben, daß noch früher eine Lähmung der mit Muskulatur versehenen Gallengänge auftritt, die an Orten, in denen sich — aus der Zeit vor der Unterbindung — besonders viel Galle findet, diese zum Austritt und zur Erzeugung von Stase befähigt.

Die dritte und letzte Form der Nekrose, im Vergleich mit der soeben erörterten etwas größeren Umfanges, ist an die Umgebung der zuerst erwähnten größten Sequester gebunden, in der sie vom 3. Tage an angetroffen wird. Sie betrifft ganze Läppchen oder Läppchenteile, in diesem Falle kugelige Bezirke, die besonders häufig im zentralen Teil vom Läppchen liegen; nicht selten sind solche zentral gelegenen Gebiete nekrotisierten Lebergewebes durch Straßen ebenfalls nekrotisierten Lebergewebes miteinander verbunden. Während wir es in den sämtlichen vorher beschriebenen Nekrosebezirken, von den größten bis zu den kleinsten, mit rotem Staseblut zu tun gehabt haben, das die capilläre Strombahn füllte, sind hier in den fertig ausgebildeten Ne-

krosegebieten in den zugehörigen erweiterten Capillaren ausschließlich weiße Blutkörperchen vorhanden; daß sie zur Ruhe gekommen waren, und zwar in Capillaren, deren Kerne ihre Färbbarkeit bis zur vollen Ausbildung der Nekrose des Leberparenchys bewahren, geht bestimmt daraus hervor, daß die die erweiterten Capillaren ausfüllenden Leukocyten verfetten und an Ort und Stelle zerfallen; zu gleicher Zeit schwinden auch die Capillarkerne. Bei dem Bemühen, Vorstufen dieses in seiner Vollendung beschriebenen Befundes zu gewinnen, haben wir ermittelt, daß in der Umgebung der großen (zuerst beschriebenen) Sequester einzelne Läppchen oder Läppchenteile mit demselben Form- und Lokalisationseigentümlichkeiten anzutreffen waren, deren Capillaren — zwischen in ihrer Färbbarkeit, insbesondere der der Kerne herabgesetzten Leberzellbälkchen — mit dicht gedrängten roten Blutkörperchen angefüllt waren, in Bezirken, die sich nicht mit Tusche füllen ließen. Wir entnehmen dem Gesagten, daß dem weißen Inhalt der Capillaren ein roter vorausgeht, Stase oder auch Stillstand roten Blutes; diese rote Stase bewirkt die ersten Nekroseveränderungen des Parenchys, die sich später fortsetzen und vollenden, während weiße Stase entsteht und besteht. Wie sich dieser somit zu erschließende Übergang von roter in weiße Stase vollzieht, soll, um Wiederholung zu vermeiden, erst in einem späteren Zusammenhang angegeben werden.

Es gilt nun die *Ursache* dieser Nekroseform zu erschließen. Wir finden einen unverkennbaren Hinweis auf sie darin, daß die zugehörigen Gallengänge stärker erweitert sind als in der Leber im allgemeinen da, wo sie nicht nekrotisch wird. Und da wir diese Bezirke nur in der Umgebung der größten Sequester angetroffen haben, zu denen, wie berichtet, nekrotische und durch die Nekrose unwegsam gewordene Strecken größerer Gallengänge gehören, dürfen wir eine Gallestauung annehmen, die sich in den genannten Läppchen stasehervorbringend bemerkbar gemacht; wieder werden es Läppchen und Läppchenteile sein, in denen sich zur Zeit der Unterbindung mehr Galle befunden hatte als in ihrer Umgebung. Im weiteren Verlauf unserer Darstellung wird sich diese Auffassung bestätigen, dann nämlich, wenn wir zeigen werden, daß im zugehörigen Bindegewebe und in Nachbarläppchen sowie Teilen solcher Veränderungen der Art sich einstellen, wie wir sie als Wirkung des dauerhaften Choledochusverschlusses beschrieben haben. —

Wir sind an den Schluß dessen angelangt, was wir zu der Entstehung von Nekrose von Läppchengewebe in der Leber nach der Unterbindung der Leberarterie zu sagen haben. Es hat sich ergeben, daß der Ausfall der Leberarterienstrombahn und ihres Blutes direkt diese Nekrose nicht bewirkt: wohl aber mittelbar, nämlich indem er es der

Galle ermöglicht, Stase hervorzubringen, die die Nekrose durch dauerhafte Trennung vom strömenden Blute nach sich zieht. Haben wir oben die 4 Nekroseformen nebeneinandergestellt, so können wir nun als Ergebnis ihres Vergleiches aussprechen, daß es die Lähmung und Nekrose von Gallengangsabschnitten, wie sie die Unterbindung der Leberarterie bewirkt, sind, die allen Formen der Nekrose zugrundeliegen: und zwar so, daß sie der Galle dazu verhelfen, sich als Nervenreiz zu betätigen: unmittelbar da wo sie austritt und auf Nervenstämmchen und auf Capillarnerven einwirkt, mittelbar dadurch, daß sich Galle vor dem unwegsam gewordenen Gangsegment in Parenchymteilen anstaut.

Bevor wir die Lehre von der Nekrose verlassen, ist noch nachzutragen, daß im Bereich der aus dem gelähmten und der Nekrose anheimfallenden Gallengang austretenden Galle außer der besprochenen Nekrose des anstoßenden Leberparenchyms Nekrose auch des Bindegewebes der Glissionschen Scheide und der in ihr eingeschlossenen Gebilde eintritt; diese nach Lähmung der mit Muskelfasern versehenen Hohlorgane, einer Lähmung, die zu geradezu ungeheuerlicher Erweiterung der Lymphgefäß führt, entstehende Nekrose erklärt sich leicht daraus, daß, nachdem die Galle im Lebergewebe Stase erzeugt hatte, die Quelle der Flüssigkeit versiegt ist, die, wie wir gezeigt haben, die Scheide und ihre Einschlüsse erhält. Es ist sehr lehrreich, daß unter diesen die Pfortader eine Sonderstellung einnimmt; sie bleibt (in der Regel) von der Nekrose verschont, ist doch, wie an früherer Stelle bemerkt, das in ihr strömende und in die Umgebung der Nekrosebezirke gelangende Blut mittels der Flüssigkeit, die sie durch die Wand durchlaufen läßt, genügend, ihre Funktion und Struktur aufrecht zu erhalten. Wir haben indessen nicht ganz selten eine Ausnahme von diesem Verhalten festgestellt, nämlich eine funktionelle Änderung der dem nekrotischen Gallengang anliegenden Pfortaderstrecke, zuweilen sogar nur des dem Gallengang unmittelbar benachbarten Teiles der Wand erschließen müssen: nämlich daraus, daß Thrombose entstand: die Galle hatte dann also, indem sie in die Wand des Pfortaderzweiges eindrang, eine Lähmung der Muscularis hervorgerufen, die, etwa mittels einer (leichten) Erweiterung des Lumens, die Bedingungen der Thrombose mit sich brachte. Hierzu tritt eine Nekrose der Wand und der im Thrombus enthaltenen Leukocyten sowie eine mehr oder minder weitgehende Auflösung seiner übrigen Bestandteile. Auch diese mehr oder minder weitgehende Nekrose ist nach den früheren Ausführungen leicht erklärbar, da die Anwesenheit des Thrombus die Ernährung der Wand aus dem Plasma aufhebt; die Galle kann dann am Gewebe und an den Thrombusbestandteilen ihre strukturzerstörende Kraft entfalten. Das Gesagte genügt, es zu rechtfertigen, daß wir dieser Thrombose, die unbeständig und häufig

keine verschließende ist, eine Bedeutung für die Entstehung der großen Lebersequester absprechen; sie tritt erst später auf, darüber lassen unsere Präparate keinen Zweifel. Allein maßgebend für die Entstehung der Nekrose sind also die auf die angegebene Weise galledurchlässig gewordenen Gallengänge; als besonders anschaulicher Beweis hierfür sei zum Schluß auf die im beschreibenden Teil erwähnten Befunde hingewiesen, in denen *nur* der zu einem Nekrosebezirk (mittlerer Größe) gehörige *Gallengang* nekrotisch war; hier hatte also die geringe Menge der in ihm anwesenden Galle nur auf den anliegenden Nerven gewirkt, dessen Reizung, wie wir gesehen haben, die der Nekrose zugrunde liegende Kreislaufsänderung bewirkt.

Wir gehen nun dazu über, zu erklären, was sich in dem (schmalen) *Grenzgebiet* des *großen* Sequesters und in seiner *Umgebung* abspielt; daran werden sich Bemerkungen über verwandte Vorgänge im Bereich der kleinen durch Stase sequestrierten Bezirke schließen.

„*Grenzgebiet*“ und „*Umgebung*“, die beiden eben gebrauchten Ausdrücke, sollen, dies müssen wir vorausschicken, scharf trennend hervorheben, daß es sich *dort* um Vorgänge handelt, die sich in von Capillarstase befallenen Gewebe, Leberläppchengewebe, abspielen, *hier* um solche, die da ablaufen, wo die beschriebenen und erklärten der Leber im allgemeinen zukommenden Eigentümlichkeiten des Verhaltens bestehen. Die Grenze zwischen beiden Zonen ist scharf.

Das *Grenzgebiet* des Sequesters ist dadurch vor seinem „*Gros*“ ausgezeichnet, daß in diesem, wie wir gesehen haben, die Stase als Dauerstase bestehen bleibt, und daß in jenem die Stase sich löst, das (rote) Staseblut wieder (rot) zu strömen anfängt. Diese Lösung der Stase kann nicht davon abhängen, daß der Verschluß der Interlobularvenen des peripherischen Teiles des Stasegebietes in (starke) Verengerung übergeht; dies wird nicht beobachtet, müßte auch zur Lösung der Stase in ganzen Läppchenteilen, nämlich den je einer Interlobularvene zugehörigen führen: das ist nicht der Fall, es handelt sich um Capillarstrecken, nämlich sämtliche des Grenzgebietes, in denen die Strömung wieder in Gang kommt. Es ist daher der Schluß notwendig, daß die Lösung der Stase im Grenzgebiet von der, wie wir gesehen haben, dauernd durchströmt bleibenden Umgebung herbeigeführt wird; wir müssen also sehen, was wir über diese an Beobachtungen werten können.

Es geht in dieser Hinsicht aus dem beschreibenden Teil hervor, daß man nach den ersten etwa 3 Stunden des Bestehens der großen Stasegebiete an diese anstoßen sieht eine etwa 3 Leberzellen breite Zone in dieser kurzen Zeit stark fetthaltig gewordenen Lebergewebes; die Capillaren dieser Zone lassen sich als sehr eng erweisen und auf Grund dieser sehr früh einsetzenden Enge ist die Verfettung ent-

standen. Diese Zone ist nach einigen Tagen, den Tagen, in denen das Grenzgebiet auftritt und sich voll entwickelt, nicht mehr vorhanden; an Stelle der Ischämie ist dann diejenige Form der Hyperämie getreten, die der Leber im allgemeinen zukommt, unter Schwund des Fettes.

Diese wieder *capilläre Ischämie*, die als solche mit den einzelnen Interlobularvenen zugeordneten Capillarsystemen nichts zu tun hat, darf in dem Sinne benutzt werden, daß wir die Stase im Grenzgebiet, die wir zunächst nur auf den Verschluß von Interlobularvenen zurückgeführt haben, nunmehr diesem und der Ischämie der anstoßenden Capillarschicht zuschreiben; offenbar handelt es sich im Grenzgebiet um eine Zone, in der jener Verschluß der zuführenden Gefäße weniger stark wirkt als im Gros, eine Zone, in der die Umgebung eine gewisse Mitwirkung ausübt, und zwar, wie wir gesehen haben, mit der hier bestehenden capillären Ischämie, einer schwächeren Kreislaufänderung im Vergleich zur Stase. Wir haben diese Ischämie auch in der Umgebung von größeren Nekrosebezirken, die nach Choledochusunterbindung aufgetreten waren, festgestellt; es scheint sich also um etwas gesetzmäßiges zu handeln, was in der Grenzzone großer Stasegebiete auftritt, daß sich nämlich die Stärke der Reizung an der Grenze abschwächt, daß hier also statt Stase Ischämie entsteht.

Da wir gesehen haben, daß diese Ischämie bald vorübergeht, dürfen wir die Tatsache, daß die von ihr mitbewirkte Stase im Grenzgebiet sich löst und einer Strömung Platz macht, daraus erklären, daß nunmehr weite, im leichten peristatischen Zustand durchströmte Capillaren an das Grenzgebiet anstoßen. Sie führen dem Staseblut (mit seinen sich engst berührenden roten Blutkörperchen) Plasma zu; der in ihnen herrschende Druck vermag sie dann in Bewegung zu setzen und diese zu erhalten. Diese Bewegung muß äußerst langsam sein, da es sich um Capillaren mit gelähmten Verengerern, also stärkst erweiterte Capillaren handelt; außerdem kommt hier in Betracht, daß das Stromgebiet, zu dem der Nachbarschaft hinzugenommen, also abnorm groß geworden ist; schließlich, daß das Blut nicht gradlinig weiterströmt, sondern an dem in Stase verharrenden Blut umkehren muß, um zu den Lebervenen in der Umgebung des Stasegebietes zu gelangen.

Wir haben jetzt, in den Grenzen des Erreichbaren, erklärt, daß die Strömung im Grenzgebiet der großen Stasegebiete wieder in Gang kommt; es bleibt nun der Einzelheiten zu gedenken, die in unserem Falle aus den Präparaten hervorgehen, Einzelheiten, die mit denen, die im Grenzgebiet der größten nach Choledochusunterbindung auftretenden Stasebezirke nicht in allen Punkten völlig übereinstimmen.

Hier ist zunächst die größere, etwa doppelt so große Breite des Grenzgebietes zu nennen, in der die Strömung wieder eintritt. Dieser

mengenmäßige Unterschied dürfte sich daraus befriedigend erklären, daß der in der Leber im allgemeinen nach der Arterienunterbindung herrschende peristatische Zustand schwächer ist als nach Choledochusunterbindung (er ist sogar, um das hier anzumerken, schwächer als im — ausgesprochenen — Hungerzustande). Schwächerer Grad des peristatischen Zustandes bedeutet geringere Enge der zuführenden Arterien, in unserem Falle der Interlobularvenen, bedeutet auch geringere Verlangsamung des Capillarblutes in minder erweiterter Bahn. Da dem so ist, darf angenommen werden, daß der höhere capilläre Druck sich tiefer in das Innere des Stasegebietes hinein zur Geltung bringt, also in einer breiteren Zone das Staseblut mobilisiert.

Mobil gemacht ist es zunächst rotes Blut, das im Grenzgebiet in stärkst erweiterten Capillaren stärkst verlangsamt fließt; es verhalten sich Strombahn und Inhalt hier so, wie im postrubrostaticischen Zustand stärksten Grades der Endgebiete. Hier wie dort handelt es sich um einen Prozeß, der von seiner Höhe abnimmt, was gleichbedeutend ist mit Abnahme der Erweiterung und der Verlangsamung; als Ursache dieser Abnahme muß das Wiedererwachen der Tätigkeit der Capillarnerven im Grenzgebiet angesehen werden, wie es der Rückkehr der Beziehung zum strömenden Blute, nach der kurzen Unterbrechung derselben, zugeschrieben werden darf. Dieses Wiedererwachen, das den Constrictoren, die gelähmt gewesen waren, einen zunächst schwachen Einfluß auf die Capillaren zurückgibt, wird *im inneren*, dem Gros mit Dauerstase zugekehrten *Teil des Grenzgebietes*, als in dem von der Umgebung entfernteren Teil desselben, zögernder eintreten, als im äußeren Teil; demgemäß wird dort die Erweiterung und Verlangsamung länger und stärker bestehen bleiben als es hier der Fall ist. Auf diese Weise und mit Hilfe der Kenntnisse, die die hier zugrundeliegenden Forschungen über den örtlichen Kreiskauf verschafft haben, erklären wir die aus den mitgeteilten mikroanatomischen Befunden klar hervorgehende Tatsache, daß in der inneren Zone des Grenzgebietes der stärkste postrubrostatiche Zustand nicht als solcher langsam abnimmt — wie das in dem äußeren Teil der Zone der Fall ist —, sondern daß in jener das Blut weiß, nämlich an zurückbleibenden Leukocyten reich wird, so wie in jedem Falle, wo nach roter Stase die Strömung wieder in Gang kommt und dies gemäß der Stärke der Reizung langsam geschieht, langsam also der höchste Grad der Erweiterung und Verlangsamung abnimmt. Einer gewissen Stufe dieser Abnahme, d. h. also einem gewissen submaximalen, aber dem Höchstmaß nahestehenden Grade der Verlangsamung des Blutes in erweiterter Strombahn ist jenes Zurückbleiben der Leukocyten gesetzmäßig zugeordnet, das das Blut allmählich weiß macht. Solch rein weiß gewordenes Blut gerät häufig, so auch in unserem Falle, in Ruhe,

die man auch als weiße Stase bezeichnen kann; wir nehmen an, daß dies in unserem Falle etwa so geschieht, daß die Strombahn des äußeren Teiles des Grenzgebietes rasch enger wird, also die Triebkraft des Blutes in der inneren Zone herabgesetzt, deren Capillarnerven in der Beziehung zu weißwerdendem Blute in der Wiedererlangung ihrer Erregbarkeit die Fortschritte nicht machen, die sich im äußeren, dauernd mit rotem Blut durchströmten Teil vollziehen. Daneben kommt wohl auch die Neigung der stärkst verlangsamt bewegten Leukocyten, an der Wand der Strombahn und aneinander zu haften, in Betracht; auch an Fibrinausfallen im äußerst spärlichen Plasma des weißen Blutes ist in diesem Zusammenhange zu denken.

Nachdem die weiße Stase als Dauerstase eingetreten, ist das zugehörige Lebergewebe, Parenchym und Capillarwand, der Nekrose verfallen, so wie das Gewebe im Gros, im Bereich der roten Dauerstase. *In der äußeren Zone des Grenzgebietes*, in der als der günstiger gelegenen nach früher Lösung der roten Stase wie gesagt ein rasch abnehmender perirubrostaticher Zustand besteht, entwickelt sich Hypoplasie des Parenchyms und fasrige Hyperplasie des Stromas, — also diejenige Verbindung von Gewebsvorgängen, deren Relation zu dem Verhalten der Strombahn und des Blutes wir ausführlich im vorigen Kapitel gedacht haben. Vom Auftreten des Fettes und Kalkes in der inneren Zone, die von der dauernd durchströmten äußeren Zone flüssiges Exsudat bezieht, aus dem sich Fett und Kalk bilden, soll der Kürze halber hier nicht gesprochen werden.

Hat es sich im Grenzgebiet der großen Stasebezirke wie man sieht um verwickelte Vorgänge gehandelt, so verlaufen einfacher diejenigen Vorgänge, die sich im Bereich der *kleinen* Stase- und Nekrosebezirke abspielen. Als solche kommen zunächst in Betracht diejenigen, die, wie berichtet, in der Umgebung der soeben besprochenen großen Sequester 2—3 Tage nach der Unterbindung auftreten; wir haben gezeigt daß es sich um Stase handelt, die durch Gallestauung entsteht, auf die die starke Erweiterung der Gallengänge hinweist und daß diese Stase, die auch durch Tuscheeinspritzung nachgewiesen worden ist, in Läppchen und Läppchenteilen, namentlich zentralen, die durch Stasestraßen miteinander verbunden sind, auftritt. Mit diesen, wie gesagt, an die Umgebung der großen gebundenen kleinen Stasebezirken sind offenbar nahe verwandt die in beliebigen Stellen der Leber auftretenden, oben den nach Choledochusunterbindung sich entwickelnden Netzbezirken gleichgesetzten sublobulären Stase- und Nekrosebezirke; entstehen jene durch Gallestauung, weil der zugehörige große Gallengang (im Stiele der zugehörigen großen Stase- und Nekrosebezirke) nekrotisch geworden ist, so liegt diesen Netzbezirken die erörterte allgemeine Lähmung der Gallengänge zugrunde, die sich da sehr rasch

zur Geltung bringt, wo zur Zeit der Unterbindung sich viel Galle im Leberparenchym befunden hatte.

Was sich in diesen Stasegebieten beiderlei Art abspielt, ist den Präparaten leicht zu entnehmen: der rote Inhalt der erweiterten capillären Strombahn geht verloren, und es tritt weißer, nämlich dicht gedrängt die erweiterten Capillaren ausfüllende Leukocyten, an seine Stelle, Leukocyten, die zur Ruhe gekommen verfetten und darauf zerfallen. Es handelt sich somit um das, was wir vom Grenzgebiet der großen Stasebezirke beschrieben und als Folge der Lösung der roten Stase erklärt haben. Haben wir auch bei der Seltenheit dieser Befunde nicht alle Stadien, die somit vorauszusetzen sind, durch mikroanatomische Präparate belegen können, so dürfen wir doch bei der völligen Übereinstimmung dessen, was in jenem Grenzgebiet einerseits, in diesen Stasebezirken anderseits an Veränderungen angetroffen wird, auf den gleichen Hergang schließen und die gleiche Erklärung für das Sichlösen der roten Stase und den sich vollziehenden Übergang in weiße Stase heranziehen. Wie aus dem Gesagten hervorgeht, handelt es sich da, wo der Vorgangskomplex im Bereich des Capillarsystems von Interlobularvenen abläuft, also in kegelförmigen Läppchenteilen, um den Übergang des Verschlusses der Interlobularvenen, der die rote Stase hervorgebracht hatte, in starke Verengerung und um eine leichte Abnahme der Erweiterung des Capillarsystems, die beim Eintritt der roten Stase vorhanden war; dagegen sind für die kugeligen an beliebiger Stelle des Läppchens oder im Läppchenzentrum sowie in Läppchenzentren verbindenden Straßen auftretenden Capillargebiete, in denen rote Stase von weißer abgelöst wird, rein capilläre Vorgänge in der Weise zur Erklärung heranzuziehen, wie es an anderer Stelle dieser Abhandlung und der den Folgen der Choledochusunterbindung gewidmeten angegeben ist. In beiden Fällen liegt, da die Strömung auf die angegebene Weise wieder in Gang gekommen, eine Abschwächung der anfänglichen Reizungswirkung zugrunde; allerdings eine solche, bei der der sich entwickelnde weiße Inhalt der Capillarbahn es mit sich bringt, daß die kaum erwachte Strömung wieder erlischt.

Unser Bericht über diese kleinen Nekrosegebiete enthält nichts von einem Grenzgebiet, wie ein solches in zwei Schichten den großen zukommt; das kleine Stase- und Nekrosegebiet verhält sich vielmehr als Ganzes so, wie der Teil des Grenzgebietes der großen, in dem die sich lösende rote in weiße Dauerstase übergeht. Wir dürfen das damit erklären, daß sich die kleinen Gebiete, in denen rote Stase besteht, vermöge ihrer sehr geringen Größe in ihrer ganzen Ausdehnung unter dem Einfluß der durchströmten Umgebung befinden, einem Einflusse, der, wie wir gesehen haben, in der Lage ist, auf geringe Entfernung

— mittels Flüssigkeit — so zu wirken, daß sich die rote Stase löst; im einzelnen u. a. so, daß die anfängliche stärkste Reizung sich in der angegebenen Weise und mit der berichteten Wirkung dadurch abschwächt, daß die gelähmten Strombahnnerven wieder bis zu einem gewissen (geringen) Grade ihre Erregung wiedergewinnen (im Bereich der Capillaren) oder in ihrer maximalen Erregung abnehmen (nämlich die der verschlossenen Interlobularvenen). Was daraus hervorgeht, ist eine stärkere (als solche mit weißer Stase endigende) Kreislaufsänderung, als sie sich nach Lösung der roten Stase in den Netz- und sonstigen sublobulären Stasegebieten, die die Choledochusunterbindung hervorgebracht hatte, einstellt: geht doch in diesem Falle aus der Stase derjenige perirubrostatiche Zustand hervor, der, wie im äußeren Teil des Grenzgebietes der großen Stasegebiete nach Arterienunterbindung, abnehmend und erlöschend Vermehrungsvorgänge im Stroma und Verminderungsvorgänge im Parenchym, schließlich die bindegewebige Kapsel hervorbringt. Derselbe Reiz, nämlich gestaute Galle, setzt somit nach Choledochusunterbindung eine schwächere Anfangsreizung als nach Arterienunterbindung, die demgemäß dort eine schwächere Kreislaufsänderung nach sich zieht, als hier. Hierfür gewinnen wir ein Verständnis aus der Überlegung, daß die Aufsaugung der gestauten Galle nach Arterienunterbindung im interlobulären Bindegewebe aus den angegebenen Ursachen stark erschwert ist, stärker als nach Choledochusunterbindung; da wo sie (in kleinen, umschriebenen Bezirken des Leberparenchyms) sich staut, wird sie also länger liegen bleiben und länger wirksam sein, wird sie somit durch längere Beeinflussung des Strombahnervensystems die stärkere Anfangsreizung setzen, die die stärkere postrubrostatiche, in Übergang zu Leukostase umschlagende Kreislaufsänderung zur Folge hat.

Was die rote Stase begonnen hatte, vollendet die weiße Stase: nicht nur das sequestrierte Lebergewebe, sondern auch Wand und Inhalt der Strombahn verfallen der Nekrose und Auflösung, da es sich um eine Aufhebung der Beziehung zum strömenden Blute handelt, die vollständig und dauerhaft ist. Das sich verflüssigende nekrotisierte Gewebe wird resorbiert; bei seinem geringen Umfange werden so wenig gröbere Spuren des Prozesses übrigbleiben, wie wir das von den Netzbezirken nach Choledochusunterbindung angegeben haben, nach Arterienunterbindung indessen nicht verfolgen konnten, da die späteren Zustände in unseren Präparaten, so zahlreich sie gewesen sind, nicht nachzuweisen waren, und zwar infolge der Seltenheit des Befundes und der ungenügenden Lebensdauer unserer Versuchstiere.

Die soeben erläuterten Formen der Stase und Nekrose kleinen Umfanges haben, wie gezeigt und verständlich gemacht, kein Grenzgebiet, in dem sich das Stroma vermehrt und das Parenchym abnimmt; sie

erhalten also keine fibröse Kapsel, wie die großen Nekrosegebiete. Sie grenzen vielmehr an Lebergewebe an, das sich so verhält wie die Leber im allgemeinen nach der Arterienunterbindung. Hierdurch unterscheiden sich diese Formen der Nekrose von der letzten, ebenfalls kleinen Umfanges, nämlich derjenigen, die in der Umgebung der durchlässig gewordenen und nekrotisierten Gallengänge (im Stiele der großen Nekrosebezirke) auftritt; hier entwickelt sich nämlich im Grenzgebiet des im Leberparenchym gelegenen Stasegebietes — durch ziemlich rasch abnehmende peristatische Hyperämie — eine fibröse Kapsel; zu einer Zone der Leukocytenvermehrung im Blute mit Ausgang in Leukostase kommt es nicht. Es handelt sich demgemäß um einen einfacheren Vorgang als in den anderen Stasebezirken etwa derselben (geringen) Größe, einen Vorgang, der Anfangsreizung geringeren Grades vorausgesetzt und, wie wir nun nachtragen, übereinstimmt mit dem, was sich in dem an die Gallenblase anstoßenden, von der austretenden Galle in seiner Zirkulation beeinflußten Lebergewebe abspielt. Da — in beiden Fällen — die Abhängigkeit von diffundierender Galle unzweifelhaft ist, darf es genügen, wenn wir die im Gros in Dauerstase bestehende, im Grenzgebiet sich lösende und in einen leichten peristatischen Zustand übergehende Kreislaufsänderung, die den Gewebsvorgängen zugrunde liegt, abhängig machen von demjenigen Grade der Reizung, die die durch den Durchtritt durch die Wand der Hohlorgane abgeänderte, in ihrer Wirkung abgeschwächte Galle ausübt. Es handelt sich um diejenige Reizungsstärke, die die Galle nach Choledochusunterbindung ausübt; daß sie schwächer ausfällt als im Parenchym kann, wie gesagt, hypothetisch auf Abschwächung der Reizwirkung der Galle bei ihrem Durchtritt durch die Wand erklärt werden. Auch ins Bauchfell gelangt, bewirkt die Galle, wie wir alsbald sehen werden, keine Eiterung, sondern eine schwächere Form der Exsudation.

b) Die Bindegewebshyperplasie starken Grades.

Zur Erläuterung von Vermehrungsbefunden im Bindegewebe der Leber nach Arterienunterbindung, Befunden, die als umschrieben und stark hierhergehören, ist nur wenig zu sagen. Es handelt sich um Vermehrung an bestimmten Stellen im Innern des Organs und um solche des Serosabindegewebes.

Als wir die großen Stase- und Nekrosebezirke besprachen, haben wir uns mit kleineren in ihrer Umgebung beschäftigt und sie auf Gallestauung zurückgeführt, die von der Nekrose des großen Gallenganges abhängig sich in der starken Erweiterung derjenigen Gallengänge äußert, die zu jenen der Stase und Nekrose anheimfallenden Nekrosebezirken kleinen Umfanges gehören und in denen diese der Galle den

Abfluß verwehren. Was uns jetzt beschäftigen muß, ist an diese zuweilen sehr zahlreichen Nekrosebezirke örtlich gebunden und liegt mit ihnen in derselben bis $1/2$ cm breiten Zone der Umgebung der großen Sequester. Es handelt sich beim fertigen Befunde, wie er einige Tage nach der Unterbindung zu erheben ist, um zellig-fasrige Hyperplasie des interlobulären, mit bluthaltigen Capillaren versehenen Bindegewebes, um starke Wucherung der kleinsten in ihnen gelegenen Gallengänge und um eine ausgesprochene Verkleinerung des Läppchenparenchys, in dessen Bereich die — aus Gitterfasern hervorgegangenen — Kollagenfasern sehr zahlreich sind, um Befunde also, die wesentlich stärker sind als in der Leber im allgemeinen und Läppchen und Läppchengruppen betreffen; in solchen Läppchen können jene kleinen (sublobulären) Nekrosebezirke der beschriebenen Art eingeschlossen sein oder es stoßen solche größeren Formates an Läppchen mit den soeben aufgeführten Befunden an.

Was wir soeben in bezug auf Hyperplasie des Bindegewebes und der kleinsten Gallengänge einerseits, auf Parenchymhypoplasie andererseits kurz angegeben haben, stimmt in allen Einzelheiten dem Wesen nach mit dem überein, was nach Gallengangsunterbindung in der ganzen Leber auftritt und im vorigen Kapitel beschrieben und erläutert worden ist, worauf wir verweisen; da vor dem Auftreten dieser „biliären Cirrhose“ kleinen Umfanges in der Umgebung der großen Nekrosebezirke die zugehörigen Gallengänge erweitert sind und zwar wesentlich stärker erweitert als in der Leber im allgemeinen, ist diese Bezeichnung und Deutung gerechtfertigt. Wir schließen also, daß es die zur Zeit der Unterbindung der Arterie anwesende und die nach dieser weiter sezernierte Galle ist, die sich anstauend als Reiz eine stärkere peristatische Hyperämie im Leberparenchym zustandebringt und erhält; diese stärkere peristatische Hyperämie geht — wie immer — mit Capillarneubildung einher, die nur aus den durchströmten Pfortaderendästchen erfolgen kann; im Läppchen und im peripherischen Bindegewebe bestehend ist sie — nach den Ausführungen im vorigen Kapitel — geeignet, die an beiden Orten beobachteten Befunde zu erklären. Auch in dieser Abhandlung haben wir kurz dargelegt, daß stärkere peristatische Hyperämie wie sie hier besteht, das Bindegewebe zellig-fasrig, schwächere (wie sie in der Leber im allgemeinen herrscht) sei es, daß sie im anstoßenden Gebiete schwächerer Reizung auftritt, sei es, daß sie durch Abschwächung der Reizung entsteht, fasrige Hyperplasie hervorbringt. Jedes Granulationsgewebe, dessen zellreicher Teil sich auf faserreichem erhebt und das in den faserreichen Zustand, z. B. der Narbe, übergeht, kann das Gesagte veranschaulichen, kann an geeigneten Orten auch bestätigen, daß in seinem Bereich minder entwickelt gebautes Epithel (durch die sog. „atypische Epithelwucherung“)

hyperplastisch, hoch kompliziertes Epithel; Parenchym hypoplastisch wird.

Was wir soeben von Parenchymhypoplasie, von Bindegewebshyperplasie und von Hyperplasie der kleinsten Gallengänge gesagt haben, übertrifft an Stärke das, was nach Gallengangsunterbindung in der ganzen Leber oder in Teilen derselben in der gleichen Zeit zu stande kommt; zur Erklärung verweisen wir auf das zurück, was uns den stärkeren Grad der Vorgänge in den ebenfalls auf Gallewirkung zurückgeführten im Leberparenchym verstreuten sublobulären Nekrosebezirken („Netzbezirken“) verständlich gemacht hat. Hier wie dort ist die nach Arterienunterbindung verzögerte Aufsaugung der Galle, die ihr eine längere Dauer der Einwirkung ermöglicht, geeignet, diese quantitativen Eigentümlichkeiten zu erläutern. —

Zum Verständnis der Hyperplasie der *Serosa* müssen wir etwas ausholen; sie kann nur im Rahmen einer Betrachtung der gesamten Vorgänge, die sich in ihr, auf und unter ihr abspielen, erörtert werden. Wir greifen dazu zurück auf das, was wir von der Durchlässigkeit der Gallenblase gesagt haben, die sich dadurch einstellt, daß ihr mit der Unterbindung die Blutzufuhr abgeschnitten wird.

Wir haben an einer früheren Stelle gesehen, daß die Galle (wie anzunehmen in beim Durchtritt abgeänderter Form) durch die gelähmte, der Nekrose anheimfallende Wand der Gallenblase in die Leber eintritt und hier durch Stase Nekrose hervorruft. Die Galle dringt aber auch überall da, wo die Gallenblase an den Bauchraum grenzt, in diesen ein. Das Ergebnis ist ein fibrinöser Belag mit wechselndem Gehalt an flüssigem Exsudat und Eiterzellen, der seine Abhängigkeit von der ausgetretenen Galle durch seine Bevorzugung der Gallenblase und seine gallige Färbung ebenso deutlich erkennen läßt, wie das bei der sog. Galleperitonitis des Menschen der Fall ist. Im einzelnen sei aus dem beschreibenden Teile erwähnt, daß auf der zunächst (schon nach 1—2 Stunden) mattenden Serosa der Gallenblase der Belag nach 2—3 Tagen angetroffen wird; er kann ferner auf der vorher mattgewordenen Serosaoberfläche der großen Netzbezirke vorhanden sein, er kann sich auch über die ganze Oberfläche der Leber und die ihr anliegenden Bauchfellflächen erstrecken; weiter reicht er nie. In den folgenden Tagen geht die Verklebung mit den anliegenden Serosaflächen durch Hyperplasie ihres Bindegewebes und ihrer Capillaren in Verwachsung über. Die Befunde sind unbeständig, doch häufig und wechseln nach Grad und Ausdehnung.

Daß unverdünnte Galle im Bauchfell Stase, verdünnte einen starken peristatischen Zustand bewirkt, haben wir im vorigen Kapitel gezeigt. Diese Kreislaufsänderung ist in verschiedener Stärke und Ausdehnung je nach Menge und Verdünnung der Galle durch die Bauchhöhlenflüssigkeit.

keit auch in unseren Versuchen aufgetreten; jeder Exsudation von eiweißreichem Exsudat, aus dem Fibrin — nachträglich — ausfällt, und von Leukozyten, geht Stase, die sich löst oder, auf etwa schwächere Reizung hin, ein starker perirubrostaticher Zustand voraus; diejenige Hyperämie, die mit rotem Blut die der Peritonitis zukommenden Kreislaufsänderungen in jedem Falle eröffnet und an die sich der Übergang in das mehr oder minder weiße Blut anschließt, aus dem Leukozyten austreten, ist Stase oder starke peristatische Hyperämie (nicht etwa Zuflußblutüberfüllung, wie unzutreffend, nämlich im Widerspruch mit den Beobachtungen beim Tierversuch, geglaubt und gesagt wird). Wir haben es also im wesentlichen mit derselben Kreislaufsänderung zu tun, die in der Grenzzone der großen Stasegebiete nach Lösung der roten Stase auftritt; daß hier, wie wir gesehen haben, weiße Stase auftritt und die Leukodiapedese, sofern sie überhaupt auftritt, sich in sehr schwachem Maße vollzieht, sind Gradunterschiede, die uns hier nicht zu beschäftigen brauchen. Wir bleiben bei unserem Vergleich, indem wir feststellen, daß wie in der äußeren Zone des Grenzgebietes so hier im Bauchfell die peristatische Hyperämie nach der — in der Serosa — beträchtlichen Exsudation sich abschwächt; von dieser abnehmenden Hyperämie ist dort wie hier die Bindegewebshyperplasie abhängig, die mit Capillarneubildung einhergehend das dem Bauchfell aufgelagerte Fibrin durchwächst und die bisher verklebten Serosaflächen durch Verwachsung verbindet.

Was wir hier auseinandergesetzt haben, ist, wie gesagt, der Verlauf jeder *Peritonitis*, in unserem Falle also derjenigen, die als chemischer Reiz die *ausgetretene Galle* entstehen läßt. Im einzelnen ist zu bemerken, daß die Leberserosa, äußerst arm an Gefäßchen und Capillaren, die auf sehr große Strecken ganz fehlen, an der Exsudation nicht teilnimmt, da ihre Strombahn von der Arteria hepatica gespeist wird, die unterbunden ist; wir haben uns überzeugt, daß auch die Bänder der Leber so gut wie frei von Strombahn sind, so daß sie nicht in Betracht kommen. Demgemäß wird das Exsudat von der Serosa der Umgebung der Leber geliefert, soweit auf sie die Galle gelangt. Dieses Exsudat ist zunächst flüssig; wenn es, wie das vorkommt, allein auf der nekrotisch gewordenen Serosa, die die Basis der großen Sequester bildet, Fibrin (mit Eiterzellen) ausfallen läßt, so haben wir es mit einem Beispiel dafür zu tun, daß Nekrose einer Serosa (die gewöhnlich in der Form der sog. fibrinoiden Degeneration erfolgt), Anlaß dazu gibt, daß sich auf dem so veränderten Bindegewebe das Fibrin niederschlägt, in Zusammenhängen, die zu erforschen bleiben. In diesem Falle hat sich an der Serosa kein Grenzgebiet des Sequesters gebildet; es ist das dann der Fall, wenn die Pfortaderzweige parallelen Verlaufs senkrecht auf sie zutreten und die im Bereich ihres Capillarsystems eingetretene Stase

bestehen bleibt, weil — beim Fehlen einer Blutströmung in der Serosa — ein Grenzgebiet sich nicht entwickeln kann. In anderen Fällen biegen sich die serosanahen Pfortaderäste der Umgebung dicht unter der Serosa mehr oder minder weit über das Stasegebiet hinüber; unter diesen Umständen entsteht aus ihrem Capillarsystem als dem der „Umgebung“ ein Grenzgebiet des Sequesters, dessen äußere Zone (dicht an der Serosa oder diese einbeziehend), wie berichtet und erklärt, hyperplastisches Bindegewebe liefert, in dem das Leberparenchym schwindet. Dieses hyperplastische Bindegewebe ist dann von der (sehr dünnen) Leberserosa nicht abzugrenzen; es verschmilzt mit demjenigen hyperplastischen Bindegewebe, das von der Serosa z. B. der Bauchwand oder von Darmschlingen infolge der Reizwirkung der Galle geliefert wird; unter Auflösung des Fibrins geht die Verklebung in Verwachsung über. Es ist bei der sich in gewissen Grenzen haltenden Menge der Pfortaderendzweige verständlich, daß sich dies in einer schmäleren oder breiteren ringförmigen Zone der Basis des Sequesters abspielt; im Zentrum fehlt dann wie das Grenzgebiet so die Bindegewebshyperplasie. Wenn wir noch hinzufügen, daß die Serosa der Basis eines an sie heranreichenden Nekrosegebietes ausnahmsweise glatt und spiegelnd, also exsudatfrei und nicht nekrotisch ist, und dies damit erklären, daß sie von der Bauchflüssigkeit, die in einem solchen Falle nicht den Charakter des eiweißreichen, leukocytenhaltigen Exsudates hatte, in ihrer Struktur erhalten worden ist, haben wir die wichtigsten Varianten dessen, was mit der Serosa nach der Unterbindung der Leberarterie geschieht, erläutert. Es hat sich ergeben, daß sie sich verstehen lassen; daher wir weitere Einzelheiten zu besprechen unterlassen dürfen.

IV. Schlußbemerkungen.

Im Schlußteil unseres Aufsatzes wollen wir in aller Kürze zunächst einen *Rückblick* auf seine Ergebnisse werfen; darauf den erörterten Lebervorgang in seiner *Bedeutung für den Gesamtkörper* betrachten; schließlich einige Nutzanwendungen auf die *allgemeine Pathologie* ziehen.

Aus unseren Untersuchungen ist hervorgegangen, daß die Ausschaltung der Leberarterie im Stromgebiet ihrer Capillaren, nämlich in der Glissonschen Scheide, nicht direkt, z. B. nekrotisierend wirkt und daß sie das Leberparenchym nicht unmittelbar beeinflußt. Die Wirkung des Eingriffes ist als eine mittelbare erwiesen und aus den sichtbaren Folgen, Lähmung von muskulären Organen, Kreislaufsänderungen und dem was sie — an Exsudation — mit sich bringen, als eine solche erkannt worden, die über das Nervensystem dieser Organe und das der Strombahn der Leber, die nach der Unterbindung nur noch die der Pfortader und damit nur noch die des Leberparenchyms ist, zustande-

kommt. Von den Einwirkungen, die die Aufhebung der Beziehung zum Capillarblut der Leberarterie mit sich bringt, hat die sich an den Gallengängen, mit Ausnahme der kleinsten, entfaltende als dadurch besonders wirksam herausgestellt, daß sie mittels Lähmung der Galle den Weg durch die Wand bahnt, der Galle, die ein sehr starker chemischer Reiz für das Nervensystem insbesondere das der Blutbahn ist. Da wir annehmen durften, daß zur Zeit der Unterbindung die Leber des Kaninchens und die großen intrahepatischen Gallengänge nicht gleichmäßig gallehaltig sind, sondern nur in diesen und jenen Teilen des Organs, haben wir auf dieser Grundlage ein Verständnis dafür gefunden, daß neben den allgemeinen schwächeren Leberveränderungen, wie sie die Blutleere der Arterienkapillaren mittels ihres Einflusses auf die innervierte Pfortaderstrombahn ausübt, umschriebene Veränderungen stärksten Grades auftreten, von stärkster bis zu geringster Größe; sie alle sind auf die Reizwirkung der austretenden Galle auf das Strombahn-nervensystem und auf Stase, die als Dauerstase Nekrose zur Folge hat, zurückgeführt worden. In bewußter, nach unserer ausführlichen Darstellung unschädlicher Abkürzung dürfen wir also sagen, daß die Ausschaltung der Leberarterie so wirkt, daß sie es der Galle möglich macht, sich als starker Reiz zu betätigen; auf diese Weise entstehen die umschriebenen starken Veränderungen der Leber, deren Pfortaderkreislauf durch dieselbe Ausschaltung in seiner ganzen Ausdehnung eine Nervenreizung schwächeren Grades erfahren hat, die schwächere Folgen nach sich zieht.

Hiermit ist ausgesprochen, daß der *Höhepunkt des verwickelten und langwierigen Vorganges am Anfang, in den ersten Tagen liegt; was folgt, ist ein Absinken von dieser Höhe.* Die entstehenden Veränderungen sind nicht fortschreitend, es entsteht nicht etwa eine besondere Form der Cirrhose der Leber; dies geht mit Bestimmtheit schon aus unseren Untersuchungen, vollends aus der Beschreibung derjenigen Untersucher hervor, die Präparate nach wesentlich längerer Dauer des arterienblutlosen Zustandes der Leber untersucht haben, ohne Spätnekrose, ohne mehr Bindegewebsvermehrung anzutreffen als wir (*Nicolletti, Janson, Tischner, Haberer, Narath*). Ein glücklicher Fund, den wir im erklärenden Teil nicht erwähnt haben, berechtigt uns weiterzugehen und festzustellen, daß das des Arterienblutes verlustig gegangene Leberparenchym, wie es nicht aufhört, Galle — unter Umgehung der Gallenblase — in den Darm zu liefern, so nach einer gewissen Zeit (20 Tage nach der Unterbindung) wieder am Glykogen- und Fettstoffwechsel teilnehmen kann, somit wieder diejenigen physiologischen Schwankungen der Weite der Endgebiete in ihrer gesetzmäßigen Beziehung zu den Leberzellen zurückgewonnen haben kann, die, wie wir nachgewiesen, hierzu gehören. Ohne Zweifel wird das

allerdings nur dann eintreten, wenn die anfängliche Reizung, soweit sie die Leber im allgemeinen betrifft, besonders schwach ausgefallen war; es kehrt dann, nachdem sie sich erschöpft hatte, dadurch daß die innervierte portale Leberstrombahn wieder unter die Herrschaft der physiologischen Reize gerät, das physiologische Verhalten zurück, wenn auch in einem um ein Gewisses verkleinerten Organ, da der Ausfall der Leberarterie und ihres Blutes dauernd bestehen bleibt. So bietet sich also dem zurückblickenden, auch die Ergebnisse der früheren Untersucher einbeziehenden Auge als Folge der Unterbindung der Leberarterie eine sehr überraschende Abstufung der Wirkung: von der Nekrose fast der ganzen Leber bis zu einer Leber, die von Nekrose (außer der der Gallenblase) freigeblieben nach Ablauf von kurzer Zeit ohne wesentliche Rückstände des akuten Prozesses ihre Funktionen wieder versieht. Wir haben die Aufklärung hierfür in dem von Fall zu Fall zur Zeit der Unterbindung verschiedenen Verhalten der Galle gefunden. Daß dies zutrifft, können wir wie in den Folgen des Choledochusverschlusses gewidmeten Abhandlung so an dieser Stelle mit dem Hinweis darauf bekräftigen, daß die Unterbindungserscheinungen, beim Kaninchen wesentlich stärker ausfallen als beim Hunde (*Stolnikow, Arthaud et Butte, de Dominicis, Doyon et Dufourt, Dujarier et Castaigne, Whipple*), deswegen, weil die Leber jenes Tieres wesentlich mehr Galle liefert als die Leber des Hundes, — den Stoff also, dessen Wirkung als chemischer Reiz wir an den Anfang der stärksten Teilveränderungen, die die Unterbindung der Arterie nach sich zieht, als den ersten haben stellen müssen, während nach der Unterbindung des Gallenganges die von der Galle ausgeübte Reizung am Anfange aller Teilveränderungen steht.

Der zweiten *Aufgabe* dieses Schlußwortes kann mit wenigen Worten genügt werden; ihrer Lösung ist mit dem soeben Gesagten bereits vorgearbeitet. Wenn wir uns fragen, welche Rolle die Folgen der im gesunden Tier vorgenommenen Ausschaltung der Leberarterie, wie sie sich in der Leber abspielen, für den ganzen Körper spielen, so ist zunächst zu sagen, daß eine gewisse Zeit die Leber am Glykogen- und Fettstoffwechsel nicht teilnimmt; wie weit hierin Indicatoren für die Unterbrechung auch anderer Vorgänge des Leberstoffwechsels zu erblicken sind, müssen Untersuchungen ergeben. Hierin (daneben in der Verminderung der Gallebildung, die freilich weiterer Stütze bedarf) sind die regelmäßig auftretenden Wirkungen der Unterbindung zu sehen, die sich im ganzen Körper zur Geltung bringen. Da sowohl die Ergebnisse der früheren Forscher als unsere eigenen keinen Zweifel daran lassen, daß die Tiere umso häufiger und früher sterben, je zahlreicher und größer die Nekrosebezirke sind, sehen wir in dieser Beziehung einen Hinweis darauf, daß die akuteste und stärkste Form,

in der sich die Beeinflussung der Leber durch die Unterbindung vollzieht und deren sinnfälligstes Kennzeichen der Umfang der Nekrose ist, durch die Ausschaltung der Leber aus dem Glykogen- und Fettstoffwechsel, vielleicht auch noch in anderer Beziehung, mit dem Fortbestehen des Lebens nicht verträglich ist; der Nekrose als solcher einen Einfluß in dieser Hinsicht zuzuschreiben sehen wir keinen Anlaß. In zweiter Linie kommt für das Eintreten des Todes die Peritonitis in Betracht, die wir als Galleperitonitis dargetan haben, sie kann, wie jede, auch jede umschriebene Peritonitis auf reflektorischem Wege den Körperkreislauf so beeinflussen, daß davon der Ausgang in Tod abhängt oder mitabhängt.

Zum dritten und letzten Punkt: was ist aus dem hier Niedergelegten für die allgemeine Pathologie — der Leber und des Körpers — zu lernen ? müßten wir alles das wiederholen, was wir am Schlusse des vorigen Kapitels, des die Wirkung der Choledochusunterbindung behandelnden, gesagt haben. Wir beschränken uns darauf, nach den neuen Erfahrungen erneut und nachdrücklichst zu betonen, daß die Leber kein System von Leberzellen ist, die sich auf nutritive, funktionelle und formative Reizung hin aktiv mit Leistungen betätigen oder passiv in ihren Leistungen geschädigt werden, sondern daß alles was in ihnen geschieht in Beziehungen zum Blute abläuft, die von einem zweiten flüssigen Bestandteile des Körpers, der Gewebsflüssigkeit, normaler oder unter den Begriff des Exsudates fallender, vermittelt werden. Der ersten Aufgabe ursächlich gerichteter Forschung, die Reihenfolge der zu verknüpfenden und zu erklärenden Teilvergänge zu ermitteln, haben wir wie in den vorhergehenden Mitteilungen so auch hier mit dem Nachweis genügt, daß die Vorgänge an der Strombahn denen im Gewebe vorausgehen; jene mußten also in der Darstellung vor diese gestellt werden, woraus sich ohne weiteres, da die Leberstrombahn als innerviert nachgewiesen ist, die Beeinflussung, Reizung des Strombahnnervensystems der Leber, des einzigen, das sie bezitzt, als Allererstes ergab. Auf dieser Grundlage, die, wenn man die Ausdrücke gebrauchen will, eine neuro- und humoralpathologische ist und das Gewebe im engeren Sinne als drittes Glied — solidar- aber nicht zellularpathologisch — danebenstellt, ist uns die causale Erklärung der zahlreichen und mannigfaltigen Vorgänge gelungen, die die Ausschaltung der Leberarterie mit sichbringt. Wenn — nicht nur in unserer Auffassung — der anatomische Gedanke und die aus ihm geschaffene Cellulartheorie heute nicht mehr den Anforderungen genügt, die an eine allgemeine Pathologie zu stellen sind, und wenn das, was sich an ihre Stelle setzen will, eine allgemeine Pathologie auf physikalisch-chemischer Grundlage gegenüber Vorgängen wie den hier erörterten offenkundig versagt, so muß der Versuch erlaubt und vorteilhaft erscheinen, auf dem hier eingeschlagenen Wege die Pathologie der Leber zu betreiben.

Nachdem wir noch einen letzten sich auf Tierschäden stützenden Beitrag zu ihr werden geliefert haben, soll auf der gelegten Grundlage das in Angriff genommen werden, was wir als unsere eigentliche Aufgabe betrachten: die Pathologie der Leber des Menschen so weit wie möglich zu fördern.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Arthaud et Butte*, Arch. de physiol. 1890, T. 11. — ² *Asp*, Berichte der sächs. Ges. d. Wiss. Math.-phys. Klasse 1873, 26. VII. — ³ *Bardenheuer, Franz*, Inaug.-Diss. Bonn 1888, S. 31. — ⁴ *Betz*, Zeitschr. f. rat. Med., 3. Reihe, **18**, S. 44. 1863. — ⁵ *Cohnheim, Julius*, und *M. Litten*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **67**, 163. 1876. — ⁶ *Collens, W. M. S.*, *David H. Shelling and Charles S. Byron*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **23**, Nr. 7, S. 545. 1926. Ref. in: Berichte über die gesamte Biologie. Abt. B: Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie **37**, 137. 1926. — ⁷ *Dominicis, N. de*, Arch. ital. de biol. **16**, 28. 1891. — ⁸ *Doyon et Dufourt*, Arch. de physiol. norm. et path., 5. Série, **10**, 522. 1898. — ⁹ *Dusch, Th. von*, Untersuchungen und Experimenter 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. 34. — ¹⁰ *Dujarier et Castaigne*, Bull. et mém. soc. anat. Paris 1899, 329. — ¹¹ *Ferrein*, Mémoires de l'Académie Royale des sciences. Histoire. Paris 1733; zit. nach *P. do Rio Branco* und *Rattone e Mondino*, l. c. — ¹² *Frerichs, Fried. Theod.*, Klinik der Leberkrankheiten. Fried. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1858, I. Teil, S. 257. — ¹³ *Géraudel, Emile*, Bull. Soc. anat. 1904 und Presse méd. 1904 und Compt. rend. de la soc. de biol. **58**, 226, 461 u. 468. 1905. — ¹⁴ *Haberer, H. von*, Arch. f. klin. Chir. **28**, 571. 1906 und Zentralbl. f. Chir. Nr. 30, S. 80. und Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Chir., 34. Kongreß. — ¹⁵ *Janson, Carl*, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **17**, 520. 1895. — ¹⁶ *Kehr, Hans*, Chirurgie der Gallenwege. Neue deutsche Chirurgie. Ferdinand Enke, Stuttgart, Bd. VIII. 1913. — ¹⁷ *Kiernan, M. R.*, Philosoph. Transactions **2**, 747. 1833 und **1**, 755. — ¹⁸ *Kölliker, A. v.*, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 5. Aufl. Wilhelm Engelmann, Leipzig 1867, S. 441 und Arch. f. mikr. Anat. **2**, 240. 1854. — ¹⁹ *Kottmeyer, E.*, Inaug.-Diss. Würzburg 1857. — ²⁰ *Mall, Franklin P.*, Americ. journ. of anat. **5**, 287. 1906. — ²¹ *Melnikoff, Alexander*, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **70**, 463. 1924. — ²² *Narath, Albert*, Beitr. z. klin. Chir. **65**, 504. 1909. — ²³ *Nicolletti*, zit. nach Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **13**, 113. 1910. — ²⁴ *Pfuhl, W.*, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **66**, 366. 1922. — ²⁵ *Rattone, G.*, e *L. Mondino*, Arch. ital. de biol. **12**, 156. 1899. — ²⁶ *Rio Branco, P. do*, Essai sur l'anatomie et la médecine opératoire du tronc coeliaque. Paris, G. Steinheil 1912. — ²⁷ *Schiff, M.*, Schweizerische Zeitschr. f. Heilk. 1862. — ²⁸ *Stekelmacher, Siegfried*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**, 324. 1914. — ²⁹ *Stolnikow*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **28**. 1882. — ³⁰ *Theile*, Wagners Handwörterbuch der Physiologie. Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig, Bd. II. 1844. — ³¹ *Tischner, R.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **125**, 90. 1904. — ³² *Weber, E. H.*, Berichte d. sächs. Ges. d. Wiss., Math.-phys. Klasse, 1849, S. 187. — ³³ *Whipple, G. H. I.*, and *I. A. Sperry*, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **20**, 278. 1909.