

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Leberstudien.

III. Teil. Die Lebernekrose bei der Chloroformvergiftung.

Von

Dr. L. Loeffler,

früherem Prosektor der Anstalt.

(Eingegangen am 25. Mai 1928.)

Einleitung.

Nachdem wir uns in den beiden vorhergehenden Kapiteln dieser Leberstudien¹ mit der Entstehung der *umschriebenen*, in einzelnen zusammenhängenden Teilen der Leber auftretenden Nekrose größten (multilobulären) bis kleinsten (sublobulären) Umfangs beschäftigt haben, bleibt nunmehr übrig, die in der ganzen Leber unter gewissen Umständen sich einstellende Nekrose zu besprechen, die eine sublobuläre und an eine bestimmte Zone der sämtlichen Läppchen gebunden ist.

Aus den zahlreichen chemischen Mitteln, die imstande sind, bei geeigneter Menge eine solche Nekrose im Leberläppchen hervorzurufen, haben wir das Chloroform gewählt; mit der hier vorliegenden Mitteilung setzen wir das fort, was wir (mit *M. Nordmann*) im I. Teil der Leberstudien (*Virchow's Arch.* **257**,) über diejenige Chloroformwirkung auf die Leber niedergelegt haben, bei der Nekrose ausbleibt.

Über die Wirkung des Chloroforms im menschlichen und tierischen Körper sind in jüngster Zeit (1923 und 1924) zwei zusammenfassende Darstellungen gegeben worden, von denen die eine von einem pathologischen Anatomen (*G. Herzheimer*²) die andere von einem Pharmakologen (*M. Kochmann*³) stammt.

Die anatomischen Veränderungen, die das Chloroform verursacht sowohl im Tierversuch als auch im Menschen, bestehen in Verfettung von Herz, Leber und Nieren; dazu tritt Glykogenschwund und unter Umständen Nekrose in der Leber auf, und zwar in der zentralen Zone aller Läppchen, eine Nekrose, die *Herzheimer*

¹ Leberstudien. II. Teil. Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und der Bindegewebshyperplasie. 1. Kapitel. Die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. *Virchow's Arch.* **265**, 41 (1927). 2. Kapitel. Die Folgen der Unterbindung der Leberarterie. *Virchow's Arch.* **266**, 55 (1927).

² *G. Herzheimer*, Beitr. path. Anat. **72** (1924).

³ *M. Kochmann* in Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie **1**, 137. Berlin: Springer 1923.

an die Seite stellt derjenigen, die auch nach anderen Giften, Phosphor, Nitrobenzol, Knollenblätterschwammgift usw., ferner bei akuter Leberatrophie auftritt und die er demnach zusammenfassend nicht als spezifisch für das Chloroform erklärt in Übereinstimmung mit der Ansicht einer Reihe anderer Untersucher.

Auch darüber herrscht nach *Herzheimer* völlige Übereinstimmung, daß diese Veränderungen bestimmter Organe dadurch zustandekommen, daß das Gift die Zellen dieser parenchymatösen Organe direkt „schädigt“, insbesondere zur Nekrose bringt, sei es allein oder, häufiger, unter Mitwirkung anderer vorausgegangener oder gleichzeitiger schädlicher Einflüsse.

Kochmann unterscheidet eine örtliche und eine allgemeine Wirkung des Chloroforms. Wir übergangen hier jene und beschäftigen uns nur mit dieser. Diese, die allgemeine, erstreckt sich nach *Kochmann* auf das Zentralnervensystem, ferner auf den allgemeinen Kreislauf und auf den allgemeinen Stoffwechsel. Die wichtigste Wirkung sei die auf das Zentralnervensystem, das nach einer — rasch vorübergehenden — Erregung gelähmt werde, wobei die Wirkung auf den Kreislauf sich — nach einer anfänglichen, wahrscheinlich reflektorisch bedingten Blutdruckerhöhung — in einer Blutdrucksenkung äußere. Diese Blutdrucksenkung komme durch Erlahmung des Herzmuskels und der vasomotorischen Zentren zustande, und es trete wahrscheinlich eine unmittelbare Beeinflussung der peripherischen Gefäße hinzu, im Sinne einer Gefäßerweiterung. — Die Wirkung auf den Stoffwechsel äußere sich in einer Hyperglykämie, die durch Schwund des Leberglykogens und auch des Muskelglykogens bedingt sei, ferner in einer leichten Lipämie. Endlich finde nach Chloroform eine leichte Herabsetzung der Körperwärme statt dadurch, daß — durch zentral bedingte Lähmung der Muskulatur — bei gleichbleibender Wärmeabgabe die Wärmebildung eingeschränkt sei.

Neben diese Allgemeinwirkung stellt *Kochmann* auf gleiche Stufe die Wirkung auf die einzelnen Organe, Leber, Nieren, Lungen usw., die er demnach der erstgenannten nicht unter-, sondern nebenordnet. Über die Beziehung dieser zu jener sagt er nichts aus.

Zusammenfassend dürfen wir sagen, daß, während die erste Abhandlung sich ausschließlich mit den pathologisch-anatomischen Veränderungen befaßt ohne Berücksichtigung der sonstigen Wirkungen des Chloroforms, die zweite zwar diese weitgehend berücksichtigt, aber das Verständnis der Chloroformwirkung auf die Organe nicht eröffnet.

Im Folgenden werden wir uns nur mit der Leber, besonders der in ihr auftretenden Nekrose, beschäftigen. Wir haben dabei wieder die Beobachtung im lebenden Tier angewandt zusammen mit Herrn Dr. *Kurt Dietrich*, Assistenten der Anstalt.

Erster, beschreibender Teil.

Die Versuche sind an weißen Mäusen, Ratten und Kaninchen — mit übereinstimmenden Ergebnissen an den verschiedenen Arten — ausgeführt worden, im ganzen an etwa 60 Tieren.

Die unter die Haut oder in die Bauchhöhle eingespritzte Menge von Chloroform betrug bei Mäusen etwa 0,5, bei Ratten (von 100 g) und Kaninchen (von 700—1200 g) etwa 0,5—2 ccm und darüber.

Wir teilen die Wiedergabe unserer Versuchsbeobachtungen in 2 Teile, deren erster, die *Hauptversuche*, der Leber in Hinsicht auf die Ent-

stehung der Nekrose unmittelbar gilt, deren zweiter *Ergänzungsversuche* bringt, deren Ergebnisse wir zur Stütze unserer Auffassung von der Wirkung des Chloroforms im darauf folgenden theoretischen Teil verwenden werden.

A. Hauptversuche.

Die Wirkung von großen Chloroformgaben auf das Tier läßt sich nach unseren Erfahrungen zwanglos in mehrere Gruppen einteilen,

1. in eine solche, in der die Tiere sofort oder im Verlauf von etwa $\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden sterben,
2. in eine solche, in der die Tiere nach etwa 1—3 Tagen sterben,
3. in eine solche, in der die Tiere überleben.

Diesen Gruppen entsprechend besprechen wir die (den 2 ersten zugehörenden) Befunde, zunächst wie sie *in der Leber des lebenden Tieres* erhoben werden (a), darauf, wie sie sich *in mikroanatomischen Präparaten* darstellen (b).

1. Gruppe: a) Die etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung angestellte Beobachtung im lebenden, infolge der Einspritzung narkotisierten Tier ergibt Erweiterung der Capillaren des ganzen Lappchens, die mit dunkelrotem Blut gefüllt sind, desgleichen der Interlobularvenen und der abführenden Venen, in denen das Blut nicht selten deutlich körnig (verlangsamt) fließt.

b) Allgemeine oder auf die zentrale Zone beschränkte Erweiterung der Capillaren, die leer sind oder wenige rote und weiße Blutkörperchen enthalten. Das gesamte Leberparenchym ist glykogen- und fettfrei oder enthält geringe Mengen dieser Stoffe, die Zellen sehen leicht aufgehellt aus, sind groß. Zu- und abführende Venen sind erweitert, leer.

2. Gruppe: a) Capillaren der zentralen Zone und abführende Venen starkst erweitert, die Farbe des Blutes dunkelrot, in zahlreichen Venen ist körnige Strömung sichtbar. Die Interlobularvenen und die Capillaren der peripherischen Zone sind stark verengt bis zu einem Grade, daß die peripherische Zone als Ganzes weißlich aussieht. — Die Breite der beiden Zonen, der blassen und der dunkelroten, schwankt in weiten Grenzen; die Grenze kann etwa in der Mitte der Lappchen verlaufen, sie kann aber auch bis auf 1—2 Zellreihen an die Peripherie herangerückt sein. Der Übergang zwischen den beiden Zonen ist im allgemeinen scharf.

In den späteren Tagen, etwa am 3., haben wir Lebern gesehen, in denen die Capillaren des ganzen Lappchens erweitert und verlangsamt durchströmt waren.

Spritzt man Tieren mit den angegebenen Zonen (Pelikan-Perl-) Tusche, etwa 2 ccm in einer Verdünnung von 1 : 5, in eine Gekröseblutader, so geht ein Teil der Tusche durch die Leberstrombahn in die Lungen hinein, was man durch Sektion unmittelbar nach der Einspritzung leicht feststellen kann; der größte Teil bleibt in der peripherischen Zone der Leberlappchencapillaren in Form von kleinen Flocken im Lumen derselben liegen.

Spritzt man solchen Tieren die gleiche oder etwas größere Menge der Tusche in eine Ohrvene, so lassen sich zumeist nur mehr oder minder große Bezirke der Leberstrombahn mit Tusche anfüllen, andere bleiben ganz frei; das gleiche findet man nach Einspritzung in eine Gekrösevene.

b) Das Schnittpräparat der Leber von Tieren der 2. Gruppe zeigt zumeist eine deutliche scharfe Trennung von 3 Zonen. In der zentralen Zone sind die Leberzellen zum Teil kernlos, zum Teil kernhaltig, wobei die Kerne entrundet und dunkel gefärbt oder blaß gefärbt sind; daneben liegen Zellen mit körnig zerfallenen Kernen. Das Plasma der Zellen ist hell-blaß gefärbt und enthält feinste Fetttröpfchen oder Fett in diffuser Anordnung, darunter nach unseren Befunden nur

wenig Lipoide (Färbung mit Nilblausulfat, nach *Ciaccio*, Polarisationsapparat). Glykogen fehlt. An diese Zone schließt sich eine mehr oder weniger breite Zone an, die Zwischenzone, in der mit leicht verkleinerten, dabei chromatinreich aussehenden Kernen versehene Leberzellen mit zumeist großen Fetttropfen versehen sind. Seltener weist diese Zwischenzone wie aufgehellte, gequollen aussehende Leberzellen auf, die fettfrei sind. Die peripherische Zone der Läppchen bietet in bezug auf Kerne und Zelleiber nichts Auffälliges dar; die Leberzellen enthalten in zentralwärts zunehmender Menge Fett oder Glykogen oder sind frei von diesen Stoffen. Die Capillaren sind in der zentralen Zone, bisweilen auch im ganzen Läppchen stark erweitert und enthalten deutlich vermehrte Leukocyten, zum Teil mit leichten Zerfallserscheinungen und Fett, die meisten ohne Veränderungen, neben wohl erhaltenen roten Blutkörperchen; solche auch außerhalb der Strombahn, soweit sich bei dem verwaschenen Bild mit Sicherheit entscheiden läßt. Die Capillaren der mittleren und peripherischen Zone sind leer, eng. Zu- und abführende Venchen sind entweder leicht erweitert, leer oder — die zuführenden — eng, leer; die Capillarzellen sind ein wenig vergrößert. Das periportale Bindegewebe ist leicht aufgelockert, leicht ödematös; vielfach scheint es, daß die Bindegewebszellen vermehrt sind. Hin und wieder findet man erweiterte leere Lymphgefäße im interlobulären Bindegewebe.

Wir haben also dieselben Schwankungen der Breite der mikroanatomisch feststellbaren Befunde festgestellt, die wir für die blasse und dunkelgerötete Zone der Läppchen des lebenden Tieres angegeben haben.

3. Gruppe: Tiere der 3. Gruppe, solche, die den Eingriff überlebten, haben wir selbst nicht gesehen. Es geht aus den Beschreibungen besonders von *Opie*¹ u. a. hervor, daß man etwa nach 2—3 Wochen in der zentralen Zone eine deutliche Vermehrung des Bindegewebes antrifft, und zwar seiner Zellen und seiner (Kollagen-) Fasern, zwischen denen die Reste der nekrotischen oder verkleinerten Leberzellen liegen. Die peripherische Zone ist nicht verändert oder zeigt vergrößerte Leberzellen, ferner findet sich regelmäßig eine mehr oder minder starke Vermehrung des interlobulären Bindegewebes.

B. Ergänzungsversuche.

In den Ergänzungsversuchen (die sich lediglich mit der Strombahn beschäftigen) haben wir auch das Pankreas (von Kaninchen und sein Gekröse) verwandt, um wenigstens in einem Organ des Körpers, das vor der Leber liegt und dessen Venen zum Pfortaderwurzelgebiet gehören, das Verhalten der Strombahn unter der Einwirkung des Chloroforms zu ermitteln und so eine breitere Grundlage für den theoretischen Teil zu gewinnen. In einigen Versuchen, denen mit Einatmung, haben wir außer Chloroform andere flüchtige reizende Stoffe, nämlich Äther und Salmiakgeist verwandt. Die Versuche sind in leichter Urethannarkose ausgeführt worden, einer solchen, bei der die Tiere auf die Reizung sensibler Fasern bei der Laparotomie lebhaft reagierten. Durch Regelung der Nahrungsaufnahme ist dafür gesorgt worden, daß die Versuche an Tieren mit einem geringen oder mittleren Grad der Durchströmung von Leber und Pankreas angestellt wurden; wir teilen der Kürze halber den Ausgangszustand im einzelnen nicht mit.

¹ *Eugene L. Opie, J. of exper. Med.* 12, 367 (1910).

I. Einatmungsversuche über die Beeinflussung der Strombahn von der Schleimhaut der Luftwege aus.

Ein mit dem Reizstoff stark getränkter Wattebausch wird dem Tier plötzlich auf eine Anzahl von Sekunden vor die Nase gehalten.

a) *Leber*: Chloroform und Äther bewirken sofortigen Atmungsstillstand. Gleichzeitig verschwinden die vorher eng sichtbar gewesenen Pfortaderästchen fast ganz, das ganze Läppchencapillarsystem wird weiter und erhält wesentlich dunkler rotes Blut; die Zentralvenen erweitern sich und weisen (statt homogener) stark körnige Strömung auf. Sofortige Rückkehr des Ausgangszustandes mit der Wiederaufnahme der Atmung.

Salmiak: Kein Atmungsstillstand, sondern wenige regelrechte Atemzüge, darauf unregelmäßige Atmung. Die Interlobularvenen und die Capillaren der peripherischen Hälfte des Läppchens verengen sich sofort stark, die Capillaren in der zentralen Zone sind weiter; das Blut in den weiten Zentralvenen fließt verlangsam (körnig). Nach Wegnahme des Bausches rasche Wiederkehr des Ausgangszustandes. Mehrmalige Wiederholung der Versuche mit demselben Ablauf.

b) *Pankreas*: Auf Chloroform und auf Äther sofortiger Atmungsstillstand, mit dem über kürzeste Verengerung Verschuß der Arterien und Stillstand des Blutes in den Capillaren und Venen ohne auffällige Erweiterung dieser beiden Teile der Strombahn eintritt. Sofortige Rückkehr des Ausgangszustandes mit der Wiederaufnahme der Atmung.

Salmiak: Die Atmung wird unregelmäßig. Sofortiger Verschuß der Arterien und Capillaren, das Venenblut steht still. Mehrmalige Wiederholung der Versuche mit dem gleichen Verlauf.

II. Versuche mit Einspritzung von Chloroform unter die Haut (0,1—1 ccm).

a) *Leber*: Fast sofortige Verengerung der gesamten Strombahn oder im Läppchencapillarsystem nur der peripherischen Zone, sehr selten nur der zentralen Zone. Dieser Zustand bleibt bestehen; nach größeren Gaben (0,5—2 ccm) geht er nach Sekunden oder Minuten in allgemeine Erweiterung und Verlangsamung über, die bestehen bleiben.

b) *Pankreas*: Auf 1 ccm Chloroform (subcutan) tritt nach $\frac{1}{2}$ Minute Verengerung der sich dabei bäumenden kleinen Arterien auf, während die Arteriolen und Capillaren weit bleiben oder sich leicht erweitern und langsamer als vorher durchströmt sind. Auf Adrenalinbeträufelung tritt die Reaktion (Verschuß der Arteriolen und Capillaren) verkürzt und verzögert auf, so daß nach 2 Minuten der frühere Zustand zurückgekehrt ist. $1\frac{3}{4}$ Stunden später wird die mittlerweile geschlossen gehaltene Bauchhöhle wieder geöffnet und derselbe Zustand wie bei der ersten Besichtigung festgestellt. Auf Adrenalinbeträufelung verengen sich die Arteriolen stark, von den Capillaren verengt sich nur der kleinste Teil, die übrigen gehen weit, verlangsamt durchströmt, bei fast stockendem Venenstrom. Nach $1\frac{1}{2}$ Minuten stellt sich der ursprüngliche Zustand wieder her.

c) *Pankreas*: Kaninchen in tiefer Äthernarkose: 1 ccm Chloroform (unter die Haut) ist wirkungslos auf die Strombahn.

III. Berieselung der Regio pancreatica mit Chloroformschüttelmischung, hergestellt mit physiologischer Kochsalzlösung, auf einige Minuten, danach Übergang zur Berieselung mit der Kochsalzlösung.

1 : 300: Nach wenigen Sekunden wird die gesamte Strombahn weiter und die Geschwindigkeit des Blutes stärker. Adrenalin: Verschuß der kleinen Arterien, Arteriolen und Capillaren, in den größeren Arterien und in den Venen steht das Blut still. Nach 15—20 Minuten ist der Ausgangszustand (Erweiterung und Beschleunigung) wieder hergestellt.

1 : 150: Verschuß der Arteriolen und Capillaren, Stillstand des Blutes in den

ihre Weite nicht ändernden Venen. Verengung der kleinen und größeren Arterien auf einige Minuten. Danach langsame Rückkehr zur Norm. — Darauf Dauerbesetzung mit der Mischung: Kürzere, starke Verengung der Arteriolen und Capillaren, an die sich Erweiterung und Verlangsamung, die schließlich in Stase übergeht, anschließt.

1 : 50: Nach wenigen Sekunden gleichzeitiges Auftreten von Verschuß der kleinen Arterien und einiger Arteriolen, Stase in den nicht verschlossenen, sondern erweiterten übrigen Arteriolen und in den erweiterten Capillaren. Adrenalin: Ohne Einfluß. Nach 20 Minuten löst sich die Stase stellenweise.

Zweiter, erklärender Teil.

In unserer Einleitung haben wir als im Schriftum vertreten gegenübergestellt das Angreifen des Chloroforms am Zentralnervensystem und sein Angreifen an der Zelle (der Leber und der Niere) und am Muskelsymplasma des Herzens. Während das Angreifen am Zentralnervensystem eine Tatsache ist, die niemand bestreiten kann und bestreitet, betrachten wir, nicht zuletzt auf Grund der Ergebnisse des ersten Teils dieser Leberstudien, das Angreifen an der Zelle (der Leber, mit Nekrose als Wirkung) als nicht nachgewiesen und der Prüfung bedürftig. Eine grundlegende Forderung der Logik gebietet, vom Bekannten auszugehen und von hier aus das Zweifelhafte und Unbekannte zu erörtern; demgemäß legen wir das Angreifen des Chloroforms am Zentralnervensystem und, wie wir hinzufügen dürfen, da es ebenso einwandfrei feststeht, das Angreifen am peripherischen Nervensystem, kurz am Nervensystem, zugrunde und sehen zu, wie weit wir auf dieser Grundlage gelangen, — auch da, wo es sich um die Erklärung der Veränderungen des Leberparenchyms handelt.

Unsere dem Verhalten allein der Strombahn gewidmeten *Ergänzungsversuche* sind so ausgefallen, daß wir an dem Angreifen am Nervensystem festhalten müssen; dies weisen wir im folgenden nach.

Beschäftigen wir uns zuerst mit den Einspritzungsversuchen, so tritt, wie aus unseren Angaben hervorgeht, auf eine genügende Menge (1 ccm) sowohl in der Leber als im Pankreas in den terminalen Gebieten fast sofort ein peristatischer Zustand der Weite und Geschwindigkeit auf, dem in der Leber, als schwächere Wirkung, eine kurze Ischämie vorausgeht.

In einer anderen Gruppe unserer Ergänzungsversuche hatten wir feststellen wollen, ob auch die Beimengung von Chloroform- oder Ätherdämpfen zur Atemluft, plötzlich und stark herbeigeführt, die Leberstrombahn beeinflusst. Unsere Erwartung, daß dies vermöge ihrer zentripetale Nerven reizenden Wirkung gelingen werde, hat sich indessen nicht in reiner Form erfüllt: das sofortige Aufhören der Atmung mußte eine Beeinflussung des Leber- und Pankreaskreislaufs mit sich bringen, die es unmöglich macht, zu ermitteln, wieviel von der beobachteten Änderung desselben, wieder dem — starken — peristatischen Zustand, dem

Chloroform und Äther als Reizen zuzuschreiben ist, die nach dem Ausfall der Versuche mit Einspritzung unter die Haut bestimmt beteiligt gewesen sind. Wir haben das Glück gehabt, im Salmiak einen Stoff zu finden, der — wider Erwarten — keinen Atemstillstand bewirkt, aber ebenfalls auf die zentripetalen Nerven der Schleimhaut der Luftwege eine Reizung ausübt, und zwar eine solche, die beim Menschen zweifellos stärker ausfällt als die vom Chloroform oder Äther gesetzte; ob beim Kaninchen die Reizung der Endorgane der zentripetalen Nerven durch Salmiak stärker oder geringer ist als die durch Chloroform oder Äther, muß dahingestellt bleiben. Salmiak hat nun ebenfalls, wie das unter die Haut verabfolgte Chloroform, einen peristatischen Zustand in der Leber hervorgebracht, indessen einen anderen Typus desselben, wie er bisher nur von der Leber bekannt ist, in der Form nämlich, daß die Grenze zwischen dem verengten Teil der Strombahn und dem erweiterten, die Grenze also zwischen den 2 Komponenten jedes peristatischen Zustandes, nicht an der Übergangsstelle der Arteriole (Interlobularvene) in das Capillarsystem, sondern in der Mitte dieses verlief. *Die Läppchenstrombahn hatte also zonisch reagiert*; die peristatische Erweiterung und Verlangsamung, diese vom vorgeschalteten verengten Teil mechanisch bewirkt, ist in der zentralen Hälfte des Läppchens aufgetreten, in ihren Capillaren und Venen.

An dieser Stelle fesselt uns nur die angegebene Anfangswirkung. Sie kann, in ihren beiden Formen, nur durch reflektorische Reizung erklärt werden: den peripherischen Reiz stellt das Angreifen des Chloroforms an sensiblen Nervenfasern dar (beim Menschen entsteht auf Einspritzung von Chloroform unter die Haut brennender Schmerz); die Reflexbahn verläuft über die Zentren u. a. der Strombahn, von denen durch einen zentrifugalen Nervenvorgang das Erfolgsorgan, die empfindlichsten terminalen Gebiete so eingestellt werden, wie angegeben. Von der Wirkung durch Herzschwäche geänderter Blutverteilung kann noch nicht die Rede sein; eine nennenswerte Aufsaugung des Chloroforms aus dem Unterhautgewebe, so daß es unmittelbar vom Blut aus über die Gewebsflüssigkeit an jenen Zentren angreifen könnte, kann ebenfalls so früh nicht vorausgesetzt werden, doch soll sie nicht als schon bald in Kraft tretend in Abrede gestellt werden.

Daß es sich in der Tat um einen Reflex handelt, wird einwandfrei dadurch bestätigt, daß wir während tiefer Äthernarkose des Tieres die von dem unter die Haut gespritzten Chloroform ausgehende Wirkung auf die Leberstrombahn haben ausbleiben sehen.

Der peristatische Zustand in der Leber ist also in den Versuchen reflektorisch vom Unterhautgewebe und von der Schleimhaut der Luftwege aus herbeigeführt worden.

Wir erinnern daran, daß wir im 1. Teil dieser Leberstudien den peristatischen Zustand als Wirkung örtlicher mechanischer Reize beschrieben

haben; hierin haben wir seinerzeit die kombinierte Wirkung lokaler und reflektorischer Reizung erkannt. Wir dürfen also heute sagen, daß örtliche an der Leber und örtliche an beliebigen Stellen des Körpers angreifende Reizung auf nervalem Wege die Leberstrombahn in verschiedene Formen des peristatischen Zustandes zu versetzen vermag, von denen eine eine zonische ist (mit „Läppchenzeichnung“: blasser peripherischer und hyperämischer zentraler Zone).

Wir haben eben der örtlichen Beeinflussung (einer umschriebenen Stelle) der Leber gedacht. Da, wie früher von uns nachgewiesen, ein Typus der örtlichen Kreislaufsänderung, die Fluxion, an der Leberstrombahn nicht, wohl aber an der des Pankreas zu erzeugen und da die Strombahn dieses Organs besser zu beobachten ist als die der Leber, haben wir am Pankreas (und seinem Gekröse) die örtliche Wirkung des Chloroforms mit der letzten Gruppe unserer Vorversuche geprüft. Es hat sich, um es kurz zu sagen, ergeben, daß schwache Gaben Fluxion, mittlere Ischämie, starke Stase machen: alle diese Wirkungen durch Änderungen der Weite und der davon abhängigen Geschwindigkeit der Blutströmung in den terminalen Gebieten der Strombahn und vor denselben. Dieser Ausgang des Versuches, eine Bestätigung des Stufengesetzes, ist nur mit der Wirkung des Chloroforms in den nicht exakt angebbaren drei steigenden Gaben, wie sie nach der Aufsaugung in dem Versuchsfeld wirksam geworden sind, auf das Nervensystem der Strombahn zu erklären, das örtliche und das über das Zentralnervensystem verlaufende.

Wir beschäftigen uns nicht weiter mit den Beobachtungen bei den Ergänzungsversuchen; indem wir die Erkenntnis, die wir ihnen verdanken, auf die Leber anwenden, die sich in einem unter starker allgemeiner Chloroformwirkung stehenden Körper befindet und u. a. Nekrose erfährt, haben wir es zunächst mit der Strombahn zu tun.

Unsere soeben besprochenen Anfangsbeobachtungen haben wir nicht etwa nach ihrer protokollarischen Fixierung abgebrochen, sondern haben sie fortgesetzt bis weit in die Zeit hinein, in der diejenigen Befunde erhoben worden sind, die oben als Ergebnis der Untersuchungen im lebenden Tier und im mikroanatomischen Präparat für die unterschiedene *erste Gruppe* verzeichnet sind. Es hat sich dabei für die hier allein zu berücksichtigende große Gabe (diejenige, die Nekrose zur Folge hat) herausgestellt, daß nach anfänglicher, in diesem Falle kürzester Ischämie allgemeine Erweiterung der Leberstrombahn eintritt, die als mit Verlangsamung verbunden und als auf Adrenalin nicht oder nur sehr leicht abnehmend dem peristatischen Zustand angehört. Da eine andere Ursache von Verlangsamung in erweiterter Strombahn als vorgeschaltete Verengung nicht bekannt ist, nehmen wir ihr Bestehen in Pfortaderstrecken an, die, als im Innern der (dicken) Leber verlaufend,

der Beobachtung des durchsichtigen Randes des Organs nicht mehr zugänglich sind; diese Annahme wird dadurch gerechtfertigt, daß wir in zahlreichen anderen Beobachtungen Verengung des einen und Erweiterung des anderen herzwärts sich anschließenden Teiles der Strombahn gleichzeitig angetroffen haben und die Verlangsamung im erweiterten Teil als (mechanische) Wirkung des vorgeschalteten verengten Teiles der Strombahn unmittelbar haben erschließen können.

Es sind das die Versuche der 2. Gruppe gewesen, denen wir uns jetzt zuwenden, Versuche, in denen die Beobachtung der unserer Methode allein zugängigen terminalen Gebiete das Verständnis der Kreislaufänderungen ermöglicht.

Was in der *zweiten Gruppe* der Hauptversuche innerhalb nicht von 1—2 Stunden, sondern von ebensoviel Tagen an der Leberstrombahn festgestellt wird, — nach längerer Lebensdauer also, die schwächerer Ausfall der Reizung aus nicht angebbaren individualen Ursachen ermöglicht —, ist, wie gesagt als eine Angelegenheit der terminalen Gebiete der Leberstrombahn, ein peristatischer Zustand zonischen Charakters, in dem mit stärkster Verengung der Interlobularvenen und der Capillaren der peripherischen Zone stärkste Erweiterung der Capillaren der zentralen Zone und der sich anschließenden Venulae verbunden ist und jene Verengung im herzwärts folgenden erweiterten Teil starke und stärkste Verlangsamung unterhält. Bei der Beobachtung im lebenden Tier hat es nicht an den bekannten (in früheren Kapiteln erwähnten, im beschreibenden Teil dieser Schrift — der Kürze halber — weggelassenen) Zeichen gefehlt, daß sich die stärkste Verlangsamung in diesem und jenem Teil des Capillarnetzes zur Stase steigern kann; indessen haben wir genügende Anhaltspunkte dafür, in welchem Umfange die stärkste Verlangsamung zu Stase (mit optischer Verschmelzung der Erythrocyten) oder zum Stillstand der getrennt bleibenden Erythrocyten fortschreitet, nicht gewinnen können. Es mußte also auf anderem Wege, indirekt, versucht werden, wieweit Stase und Stillstand des Blutes im Spiele ist; auf das Bestehen des einen oder des anderen dieser engst verwandten, nur durch den dort verschwundenen, hier, wie es den Anschein hat, verminderten Gehalt des Blutes an Plasma unterschiedenen Zustände, hat, um dies aus den mikroanatomischen Beobachtungen vorwegzunehmen, auch die zuweilen beobachtete Anwesenheit von ins zentrale Lebergewebe durch Diapedese gelangten Erythrocyten hingewiesen, eine Diapedese, die an das Erlöschen der Capillarströmung gebunden ihr vorausgeht. Den anschaulichen, wie gesagt mittelbaren Beweis dafür, daß in nicht unbeträchtlichem Maße in dem peripherischen Teil der Läppchenstrombahn verwirklicht stärkste Verengung oder Verschluß besteht und im sich anschließenden erweiterten Abschnitt der Strombahn, der der zentrale ist, das Blut zum Einstellen seiner Strö-

mung zwingt, haben unsere *Tuscheversuche* erbracht. Wenn nach der Tötung festzustellen war, daß die Tusche ganze Leberbezirke von wechselnder Größe verschont hatte, so sind es — bei dem im normalen Tier völlig gleichmäßigen Ausfall der Färbung — im Rahmen des peristatischen Zustandes durch stärkste Kontraktion — zeitweilig — undurchgängig gewordene Pfortaderästchen gewesen, die der Tuschelösung ein unüberwindliches Hindernis in den Weg gestellt haben; und wenn die Tusche zwar in die verengten Capillaren der peripherischen Zone eingedrungen ist, aber in die erweiterten, mit Erythrocyten dicht gefüllten der zentralen Zone einzutreten nicht vermocht hat, so ist das derselben Aufhebung der Bewegungsenergie der eingespritzten, dem Blut beigemischten Tusche zuzuschreiben, die stärkste Verengung oder Verschluß dem ungefärbten Blute setzt und dadurch herzwärts in erweiterter Bahn befindliches unbewegt macht. Es ist hinzuzubemerkend, daß die Beimengung von Tusche zum Blut an sich keine Kreislaufsänderungen bewirkt, wie uns aus Beobachtungen im lebenden Tier bekannt ist.

Da der an der Leberstrombahn erhobene Befund für die 2. Gruppe unserer Versuche kennzeichnend und hinreichend oft zu verschiedenen Zeiten durch die Tuscheversuche bestätigt worden ist, erklären wir es für nachgewiesen, daß auf genügend große Gabe der von ihr als Reizmittel an der innervierten Leberstrombahn hervorgebrachte peristatische Zustand so stark ist, daß im Bereich des zentralen Teils der Läppchen Stillstand und Stase auftreten. Unsere Beobachtungen berechtigen uns nicht, von Dauerstillstand und -stase in allen Capillaren der zentralen Zone und von ihrem Bestehen in allen Läppchen des Organs zu sprechen; wir werden, gemäß unseren Erfahrungen am örtlichen Kreislauf, der Wahrheit am nächsten kommen, wenn wir uns einen stärksten peristatischen Zustand vorstellen, der teils Stase und Stillstand, vorübergehende und dauernde, im erweiterten zentralen Teil des Läppchencapillarsystems mittels der vorgeschalteten Verengung mit sich bringt, — mit Unterschieden im Verhalten der Teilstrecken im zentralen Teil des Läppchen-netzes also, die von ihrer größeren oder geringeren Erweiterung, von Eigentümlichkeiten ihres Verlaufes, von der größeren oder kleineren Entfernung von den Venulae einerseits, vom wechselnden Grade der Verengung der peripherischen Capillaren und Pfortaderästchen andererseits abhängen.

Da also die Strömung im zentralen Teil der Läppchen nicht vollständig und überall erlischt, bewegt sich noch Blut, in unseren Versuchen auch tuschegefärbtes, in den Lungen nachgewiesenes, durch die Leber hindurch; wäre dem nicht so, so müßte der Tod regelmäßig und sehr früh eintreten, so früh, wie nach Unterbindung der zuführenden Lebergefäße.

Zum Verhalten des Kreislaufes in der 3. Gruppe haben wir, wie bemerkt, nichts aus eigener Kenntnis beizutragen. Da es sich um Tiere

handelt, die genesen, ist zu schließen, daß mit dem Erlöschen der Reizung der beschriebene stärkste peristatische Zustand in seinem verengten und seinem erweiterten Anteil abnimmt und erlischt, so wie es an der Strombahn anderer Körperorgane mikroskopisch im lebenden Tier verfolgt werden kann. Die normale Leberdurchströmung ist danach wieder ungefähr hergestellt.

Die vollständige Erklärung dieser vom Chloroform bewirkten Kreislaufsänderung in der Leber zu geben, ist hier in der gebotenen Kürze nicht möglich und auch nicht nötig; wir dürfen auf alles das verweisen, was in den vorhergegangenen Teilen dieser Leberstudien und an anderen namhaft gemachten Orten hierzu gesagt worden ist.¹

Das Ergebnis ist gewesen, daß es sich um eine Reizung des nachgewiesenen Strombahnnervensystems der Leber handelt, um eine Reizung von einer bestimmten nahezu höchsten Stärke, die, an den Constrictoren gemäß ihrer herzwärts abnehmenden Reizbarkeit wirksam werdend, da wo sie schwächer ausfällt, Verengung, da wo sie am stärksten ausfällt, durch völlige oder nahezu völlige Ausschaltung des Constrictoreinflusses Erweiterung bewirkt; diese Ausschaltung haben wir auch in dieser Versuchsreihe sehr häufig mittels *Adrenalin* (1 : 10000) bestätigt, das nahezu oder völlig unwirksam da ist, wo Erweiterung besteht. Die Wirkung des Chloroforms in der starken Gabe, deren wir uns bedient haben, ebenso aber auch (gemäß unserer früheren Mitteilung) in schwächeren, kurz in allen Graden ihrer Stärke vollzieht sich also an erster Stelle im Nervensystem der Leberstrombahn, demnächst in ihren von ihm innervierten Wandbestandteilen, Muskelfasern, Endothelzellen von Gefäßen² und Capillarzellen; sie besteht in funktionalen Änderungen der Wandzellen, deren erste Wirkung Änderungen der Weite der Lichtung, deren zweite Änderungen der Bewegung des Inhaltes sind.

Da das Chloroform, wo immer es im genannten Nervensystem, insbesondere dem zentralen, mit bekannten Folgen angreift, Funktionsänderungen der innervierten Organe hervorruft, liegt das, was wir für die innervierte Leberstrombahn ermittelt haben, im Rahmen dessen, was vom Chloroform als einem Nervenreiz gilt.

Das *erste* Festgestellte ist die Kreislaufsänderung gewesen, die mit der

¹ Dasselbst ist auch der Befund der Leukocytenvermehrung im verlangsamt fließenden Blut erläutert, den der beschreibende Teil erwähnt; als inkonstant ist er nicht näher besprochen worden. — Wir verweisen noch auf die nicht immer vorhanden gewesene Übereinstimmung zwischen dem im lebenden Tier und dem im Schnittpräparat erhobenen Befund an der Strombahn; jener ist maßgebend, dieser das Ergebnis nach dem Tode des Tieres wirksam gewordener Einflüsse, die hier anzugeben nicht der Ort ist.

² Die kleinen Lebervenen haben keine Muskelfasern, können sich aber verengen und erweitern.

Schnelligkeit der örtlichen und reflektorischen Nervenreizung eintritt und darauf bestehen bleibt. Das *zweite* Festgestellte sind Gewebs-, insbesondere Parenchymveränderungen gewesen, mit denen wir uns nun beschäftigen, indem wir von dem ausgehen, was die Schnittpräparate an solchen haben erschließen lassen.

Das Erste ist, daß in der ersten und zweiten Stunde das Leberzellglykogen und das Fett von Stern- und Leberzellen — jenes regelmäßig in wechselnder Menge, dieses nahezu regelmäßig in Spuren bei normalen, gutgenährten Kaninchen vorhanden — restlos verschwinden. Nachdem wir besonders im ersten Teil der Leberstudien ausführlich auf mannigfachen experimentellen Wegen erstens nachgewiesen haben, daß Glykogen und Fett bei Ischämie (jeder der beiden Stoffe bei einem bestimmten Grade derselben) auftreten und erhalten bleiben, und daß sie beim Übergang der Ischämie in Hyperämie (die, um daran zu erinnern, in der Leber keine fluxionäre, sondern eine schwache peristatische ist) verschwinden, und nachdem wir zweitens aus diesen zeitlichen Daten in sorgfältiger Begründung eine kausale Relation in dem Sinne hergestellt haben, daß die (nerval bedingte) Änderung der Blutströmung mittels Änderung der Gewebsflüssigkeit das Schwinden der beiden Stoffe verursacht, — dürfen wir auf diese Beweisführung zurückverweisen und sie auf die Chloroformleber so anwenden, daß die sofort entstehende Blutüberfüllung die Stoffe zum Schwinden bringt. Das *erste* Glied der Kette der ursächlich verbundenen Vorgänge ist also die Reizung der innervierten Strombahn, das *zweite* die peristatische Hyperämie als Steigerung dessen, was man — für die Leber — physiologische peristatische Hyperämie nennen kann, das *dritte* das gegen die Norm verstärkte Austreten von Flüssigkeit aus den erweiterten, verlangsamt durchströmten Capillaren, das *vierte* und letzte hier zu berücksichtigende Glied das Schwinden dieser Stoffe. Eine niedrige Stufe des Stoffwechsels, der mit Entstehen und Verharren von Stoffen einhergeht, hat auf diese Weise einer höheren Platz gemacht, ein schwacher einem lebhaften Stoffwechsel, in dem die leicht zerstörbaren Stoffe verschwinden.

Hiermit ist alles, was wir an Befunden in den Lebern der Tiere der 1. Gruppe erhoben haben, erklärt, auch das lichte Aussehen der großen Leberzellen: sind sie doch von vermehrter, wie das Blut verlangsamt bewegter Flüssigkeit durchsetzt.

Gehen wir zur Erläuterung der mikroanatomisch erhobenen Befunde der 2. Gruppe über, Befunde, die 1—3 Tage nach der Einspritzung bestanden haben und denen der soeben behandelte vorausgegangen sein kann aber nicht muß (wir kommen hierauf zurück), so handelt es sich, wie aus unserer kurzen Beschreibung hervorgeht, um Befunde am Parenchym, die in den wie gesagt in ihrer Breite wechselnden beiden Zonen des Läppchens verschieden sind.

Um mit dem stärkst veränderten zentralen Teil zu beginnen, so handelt es sich um Befunde, die dem der Nekrose (worunter Kernschwund und starke Veränderungen des Plasmas verstanden werden sollen) nahestehen oder ihn darstellen, in buntem Gemisch; gleichmäßig und voll ausgebildeter Nekrosebefund der Leberzellen der zentralen Zone, mochte sie schmal oder breit sein, ist uns nicht vorgekommen. In dem so beschaffenen Parenchym ist Fett (in geringer Menge) entstanden, wie einwandfrei daraus hervorgeht, daß ein Fettgehalt der zentralen Zone der Leber des normalen Kaninchens abgeht, die in noch geringeren Mengen Fett in unregelmäßiger Verteilung im ganzen Läppchen aufweist oder auch fettfrei ist.

In der weit schwächer veränderten Randzone beschränken sich die zu erörternden Befunde darauf, daß Fett — in vermehrter Menge — und Glykogen vorhanden sein kann und daß beide Stoffe in den Leberzellen fehlen können.

Die Präparate haben uns schließlich eine Zwischenzone nachgewiesen, auch sie von wechselnder Breite, in der entweder verstärkter Fettgehalt in Leberzellen mit verkleinerten Kernen oder wie gequollen aussehende Leberzellen ohne Fett angetroffen werden.

Da wir nachgewiesen haben, daß die Kreislaufsänderungen das Erste, die Parenchymveränderungen das Zweite sind, ist der Versuch zunächst erlaubt, aus diesem zeitlichen Verhältnis ein ursächliches zu machen, mit anderen Worten auch diese stärkeren und stärksten Parenchymveränderungen als Wirkung von dem veränderten Kreislauf als Ursache abzuleiten.

Beginnen wir dazu mit der zentralen Zone, so ist die, wie wir gesehen haben, daselbst bestehende stärkste peristatische Blutüberfüllung, die stellenweise in Stillstand oder Stase übergeht, geeignet, die Leberzellveränderungen zu erklären. Wir sehen es nach den in den früheren Kapiteln gebrachten Mitteilungen als eines Beweises nicht mehr bedürftig an, daß Stillstand und Stase von genügender, in der Leber auffällig kurzer Dauer Nekrose des Parenchyms bewirken, und zwar beide dadurch, daß dieses auf hinreichend lange Zeit von seiner Beziehung zum Blut getrennt wird. Wenn wir in der Chloroformleber keinen kompakten vollständigen Nekrosebefund der Leberzellen der zentralen Zone beobachtet haben, keinen solchen, wie er in den früher behandelten großen oder in einem Teil der kleinen in der Leber verstreuten Nekrosebezirke besteht, die wir auf vollständige und endgültige Sequestration vom fließenden Capillarblut zurückgeführt haben, so wird das festgestellte Durcheinander von vollständig und unvollständig ausgebildeten Nekroseveränderungen daraus verständlich, daß in den zentralen Läppchenteilen der Chloroformleber die Durchströmung nicht vollständig und überall auf die Dauer erlischt, sondern sich so verhält, wie oben angegeben. Dem

um ein Geringes schwächeren Grad der stärksten Form der örtlichen Kreislaufsänderung, die im Gegensatz zum Stromgebiet der ausgesprochenen Sequester, noch eine stockende Strömung in bald diesen, bald jenen Capillaren aufweist zwischen solchen, die Stillstands- oder Staseblut enthalten, schreiben wir den, wenn wir so sagen dürfen, submaximalen Grad der Parenchymveränderungen zu, die am Leberparenchym als einem Körperbestandteil auftreten, der, wie alle übrigen, in seinem normalen Dasein an die Beziehung zum normal fließenden Blute geknüpft ist.

Um zur Erklärung der Gewebbefunde in der peripherischen Zone überzugehen, so handelt es sich um diejenige Zone, von der wir im lebenden Tier festgestellt haben, daß sie nicht hyperämisch, sondern blaß ist; diese verengte Strombahn unterhält die Verlangsamung im zentralen Teil der Läppchen. In dieser Eigenschaft erfüllt sie die Bedingung des Auftretens von Glykogen oder Fett in den Leberzellen; wie aus den Mitteilungen im ersten Kapitel hervorgeht, entstehen diese Stoffe in der normalen Leber, wenn Ischämie auftritt, und halten sich so lange, als sie bestehen bleibt, um mit Eintreten der Hyperämie zu verschwinden. Da dem Auftreten und Bestehenbleiben des Glykogens und des Fettes je ein besonderer Grad von Ischämie zugeordnet ist, jenem ein schwächerer als diesem, schließen wir, wie gesagt auf der früher gewonnenen Grundlage, daß die in unseren Versuchen in wechselnder Stärke angetroffene Ischämie der peripherischen Zone in den Lebern stärker gewesen ist, die Fett, als in denjenigen, die Glykogen enthalten. Wir haben aber auch Grade der Blässe beobachtet und ihrer oben gedacht, in denen die Blässe über das hinausgegangen ist, was dem Auftreten und Bestehenbleiben selbst von Fett zukommt; in diesem stärksten Grad von Ischämie sehen wir die Ursache des Ausbleibens des Fettes (und erst recht des Glykogens) in der peripherischen Zone, da das Auftreten und das Erhaltenbleiben der beiden Stoffe nicht an Ischämie schlechthin, sondern, wie betont, an Ischämie zweier *bestimmter* Stärkegrade gebunden ist.

Die Konsequenz dieser Schlußfolgerung ist, daß die stärkst durch Chloroform beeinflussten Lebern glykogen- und fettfrei sind und partielle Nekrose der Parenchyms in den zentralen Läppchenteilen aufweisen.

Von der Zwischenzone, — deren Bestehen ein Beispiel des *dreizonischen Reagierens der innervierten Läppchenstrombahn* auf entsprechende Reizung ist, das neben dem wesentlich häufigeren *zweizonischen* steht —, ist nur zu sagen, daß sie der peripherischen Zone nahesteht, wenn sie viel Fett enthält; dessen große Menge läßt auf einen stärkeren Grad der Verengung der ihr zugehörenden Capillaren schließen, der die Verkleinerung der Kerne als atrophische (besser hypotrophische) Veränderung erklärt (während sich über das Volumen des Zellplasmas infolge seines starken Fettgehaltes nichts ermitteln läßt); diese stärkere

Verengerung muß sich im Grade der Verlangsamung des Blutstroms in den erweiterten Capillaren der zentralen Zone bemerkbar machen. Oder die Zwischenzone steht der zentralen Zone nahe, in welchem Falle sich die vermehrte Flüssigkeit aus der bestehenden, im Vergleich zu der im zentralen Teil des Capillarnetzes geringeren peristatischen Hyperämie (mittleren Grades, die mit Liquordiapedese gesetzmäßig verbunden ist) ebenso erklärt, wie die Abwesenheit von Fett, das, wie wir gesehen haben, da, wo in der Leber Hyperämie des soeben angegebenen Grades herrscht, ausbleibt.

Zum Schluß ist noch der geringen Menge von Fett zu gedenken, das sich im Bereich der zentralen Zone mit ihrer stärksten Verlangsamung, zum Teil erloschenen Durchströmung mit Blut neu bildet.

Wir hätten dieser Fettbildung bereits an früheren Stellen dieser Leberstudien gedenken müssen, nämlich da, wo wir es mit dem Grenzgebiet der großen Sequester zu tun hatten, mit einer Gegend also, in der eine Durchströmung der Capillaren besteht, die der im zentralen Lappchenteil bei der starken Chloroformvergiftung stattfindenden sehr ähnlich ist und grundsätzlich dieselbe Parenchymveränderung hervorruft, ebenfalls mit Auftreten von Fett (und Kalk) in den Leberzellen. Was wir damals (wie angegeben der Kürze halber) unterdrückt haben, soll jetzt hier (zugleich als Nachtrag) mit wenigen Worten seinen Platz finden. Es hatte sich experimentell zeigen lassen,¹ daß infolge Erlöschens der Blutströmung der Nekrose entgegengehende und ihr verfallene Epithelzellen die Fähigkeit der Fettsynthese eine gewisse Zeit behalten und daß Fett (in geringer Menge) in ihnen auftritt, sofern nur eine Bedingung erfüllt ist: die Zugängigkeit für einen sei es auch stark verlangsamten Strom von Flüssigkeit, die aus dem (die Fettkomponenten enthaltenden) Blutplasma benachbarter stärker durchströmt gebliebener Teile stammt. Diese Bedingung ist in unserem Falle gegeben, daher es nicht wundernimmt, daß Fett (unter Umständen auch Kalk, etwa fettsaurer Kalk) im zentralen Teil der Lappchen entsteht. Wir sahen, daß Fett auch bei Ischämie auftritt: das gemeinsame übergeordnete ist der herabgesetzte Stoffwechsel (das Wort verstanden als Beziehung zwischen dem Blute und dem Parenchym), der wie im Bereich einer genügend starken Ischämie so in dem einer genügend starken, dem Stillstand sehr nahestehenden Hyperämie als bestehend angenommen werden muß und das Fett sich anhäufen läßt, das bei lebhaftem Stoffwechsel nicht auftritt.

Tritt Genesung ein, so nimmt, wie bereits bemerkt, die stärkste peristatische Blutüberfüllung im zentralen Teil gleichzeitig mit der Verengerung im peripherischen ab und geht in diejenige schwächere über,

¹ Vgl. *Gustav Ricker*, Pathologie als Naturwissenschaft (Berlin 1924), S. 193 bis 198.

von der leichten Bindegewebshyperplasie abhängig ist; hierauf erlischt sie und macht einem annähernd normalen Zustand der Strombahn und ihres Inhaltes Platz, dem ein solcher des Gewebes entspricht.

Wir finden hier Gelegenheit, kurz auf die Beteiligung der allein im peripherischen Bindegewebe gelegenen¹ terminalen Gebiete der Leberarterie zu sprechen zu kommen; im lebenden Tier ungenügend beobachtbar haben sie uns bisher nicht beschäftigt. Da die Autoren angeben, daß eine sehr leichte Hyperplasie des interlobulären Bindegewebes zurückbleibt (deren erste Spuren wir glauben gesehen zu haben), nehmen wir als Quelle dieser Hyperplasie eine (peristatische) Hyperämie der Capillaren auch der Leberarterie, im Rahmen eines peristatischen Zustandes ihrer terminalen Gebiete, als bei der Chloroformvergiftung verwirklicht an.

Wir selbst haben, wie bemerkt, hierüber keine Beobachtungen anstellen können; das hierzu soeben kurz Gesagte ist an anderer Stelle begründet und beantwortet Fragen, die das Bedürfnis nach kausaler Erklärung des leichten (mit „Regeneration“ und dgl. eine Scheinerklärung findenden) Wachstumsvorganges aufwirft.

Ehe wir diesen erklärenden Teil abschließen, bleibt noch übrig, mit einigen Worten einer wichtigen Seite unserer Erfahrungen über die Chloroformwirkung, sei die Gabe schwächer oder stärker gewesen, zu gedenken, die im beschreibenden Teil — um Raum zu sparen — nicht genügend zur Geltung gekommen und auch im erläuternden Teil obzwar kenntlich gemacht nicht hell genug beleuchtet worden ist. Wir meinen die weitgehende Unabhängigkeit der Wirkung von der Dosis. Sie verbietet von Stadien zu sprechen, etwa so, daß wir das bei den Tieren der unterschiedenen ersten Gruppe Beobachtete als Vorstufe dessen ausgeben, was wir von den Tieren der zweiten Gruppe beschrieben haben. Diese Unabhängigkeit ist es gewesen, die uns zur Aufstellung jener Gruppen veranlaßt hat, die nicht immer und nur ganz ungefähr mit der Höhe der Gabe zu tun haben; diese Gruppierung hat uns dazu verholfen, uns in dem Wechsel und den Schwankungen der Befunde zurechtzufinden. Es wäre eine ebenso dankbare wie schwierige Aufgabe, den ursächlichen Beziehungen jener bedingten Unabhängigkeit nachzugehen, schwierig vor allem deswegen, weil mit dem üblichen Verfahren, sog. Vergleichstiere heranzuziehen, auf diesem Gebiete Zuverlässiges offenbar nicht erreicht werden kann. Daß diese Aufgabe nur auf einer sehr breiten Grundlage, der Berücksichtigung aller Bestandteile der Leber und aller Vorgänge, die sich in ihr, und zwar unter Beteiligung des übrigen Körpers vor der Giftgabe und nach derselben abspielen, in Angriff genommen werden darf, hoffen wir mit unseren Leberstudien bewiesen zu haben.

¹ L. Loeffler, Der Bau des Leberläppchens. Z. Anat. 84, 511 (1928).

Schlußbemerkungen.

Nachdem wir uns im vorhergehenden ganz vorwiegend mit der Leber während der Chloroformvergiftung des Körpers beschäftigt haben, ist es nun unsere Aufgabe, das für dieses Organ vom Verhalten der Strombahn als grundlegend Ermittelte in den notwendigen weiteren Rahmen einzufügen.

„Es kann heute als ausgemacht gelten“ sagt *M. Kochmann*, „daß selbst bei vorsichtiger Zufuhr und langsam eintretender Anästhesie eine Senkung des Blutdruckes vorhanden ist“, deren Erklärung *Kochmann* „zu einem erheblichen Teil“ in der Herabsetzung der Arbeitsleistung des — innervierten — Herzmuskels, daneben in „vasomotorischen Einflüssen“ sieht. Daneben stellen wir die Angabe der Pharmakologie, daß im Anfange der Chloroformzufuhr häufig eine kurze Erhöhung des Blutdruckes besteht, die gewöhnlich als reflektorisch entstanden aufgefaßt wird.

Was uns hierzu unsere Untersuchung gelehrt hat, ist zwar wenig, verdient aber kurz verwertet zu werden.

Wir haben gesehen, daß für das Chloroform eine reflektorische Beeinflussung des peripherischen Kreislaufes von der Schleimhaut der Luftwege aus (in unseren Versuchsfeldern) zwar nicht nachweisbar ist, aber in Betracht kommt, da sie durch Einspritzung unter die Haut nachgewiesen werden konnte, wie für die Leber- so für die Pankreasstrombahn. Wir haben weiter den sehr hohen Grad der Veränderungen des Leberkreislaufes kennengelernt, der ein Seitenstück in irgendeinem anderen Organ nicht hat. Wir dürfen also den weiteren Schluß ziehen, daß die Kreislaufsänderung in den verschiedenen Organen des Körpers verschieden stark ausfällt, daß mit anderen Worten an der Chloroformwirkung eine von Organ zu Organ verschiedene Beeinflussung ihrer innervierten Strombahn beteiligt ist, eine solche, die in der Leber wie gesagt am stärksten ist. Von jener mittelbar, nämlich reflektorisch entstandenen und dieser unmittelbar zentral bedingten, vom Chloroform des Blutes abhängigen Kreislaufsänderung der einzelnen Organe, neben denen mit einer Reizung der nervalen Endorgane der Strombahn ebenfalls vom Blut aus zu rechnen ist, haben wir festgestellt, daß sie in der Leber und im Pankreas in einem peristatischen Zustand der Strombahn besteht, dessen eine Komponente Verengung der zuführenden Gefäße ist; für das Herz und die Nieren müssen wir Ischämie (als Ursache der Verfettung) in Betracht ziehen. Diese Verengung von Arterien, die peristatischer Zustand und Ischämie gemein haben, ist, wenn und da genügende Verbreitung im Arteriensystem, auch als schwächer in den nicht genannten Organen bestehend, vorausgesetzt werden darf, ein Einfluß, der den Blutdruck erhöht, so lange die Herzarbeit nicht vermindert ist. Wir dürfen annehmen, daß sie zu Beginn der Chloroform-

wirkung nicht abgeschwächt ist, und daher die anfängliche Blutdrucksteigerung durch die Reizung der Verengerer von Arterien erklären, eine Reizung, die wir somit als zentral und peripherisch gesetzt ansehen.

Wenn wir vom Herzen, dem anderen in Betracht kommenden inner-
vierten Kreislaufsorgan, nur die herabgesetzte Tätigkeit berücksichtigen, die das Chloroform bald, wieder durch Reizung des zentralen und endo-
organischen Nervensystems (auch seiner Blutbahn), bewirkt, so fragt es sich, wie sie auf den Gesamtkreislauf wirkt. Sie setzt den Blutdruck im Arteriensystem herab und erhöht ihn zugleich im Venensystem, insbesondere in den großen Venen nahe dem rechten Vorhof, z. B. den Lebervenen. Wie wirkt diese Verschiebung des Druckes auf die Strombahn der Organe?

Wir dürfen uns *nicht* mit der ebenso bequemen wie ungenügenden Antwort begnügen, daß „Stauung“ entsteht, sondern müssen den Tierversuch fragen. Die Antwort lautet, daß Erhöhung des Venendruckes auf nervalem Wege die Arterien verengt und die Capillaren erweitert, in denen das Blut infolge jener Verengung verlangsamt fließt. Wieder ist es also ein peristatischer Zustand („die pathische Kreislaufsänderung kat exochen“), der entsteht, hier wie stets in den verschiedenen Organen — vermöge des verhältnismäßig selbständigen Reagierens ihrer inner-
vierten Strombahn — von verschiedener Stärke. Es ist ersichtlich, daß auch er — an sich betrachtet — zur Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks beiträgt (als sog. Stauungshochdruck der Klinik).

Wenn somit ein blutdrucksteigernder und ein blutdruckherabsetzender Einfluß durch die Chloroformwirkung entsteht, so kann nur die Messung entscheiden, welcher Einfluß überwiegt. Sie hat dahin entschieden, daß sehr früh der blutdrucksenkende Einfluß maßgebend wird, somit die Herzschwäche vorwiegt. Hierdurch wird nichts an dem Fortbestehen der Arterienverengung (und der Verengung von Portalvenen) bei Ischämie und dem peristatischen Zustand geändert.

Mit dieser kurzen Übersicht über das Kreislaufsverhalten während und infolge der Chloroformwirkung stärkeren Grades haben wir einen Einblick in funktionale Vorgänge gegeben, die sich am innervierten Herzen und der innervierten exokardialen Strombahn abspielen, einen vorläufigen Einblick, der hier genügen muß. Von diesen funktionalen Änderungen, und zwar denjenigen, die sich in den terminalen Gebieten einstellen und erhalten, haben wir in ausführlicher Begründung die Strukturveränderungen der Leber abgeleitet, die mit Funktionsänderungen des Parenchyms einhergehen, die uns nur zum Teil beschäftigt haben. Mit diesem Nachweis ist für das Chloroform das Angreifen am Nervensystem auch da nachgewiesen, wo es über Strombahnänderungen andere Organe beeinflusst, ohne daß sich ihr Bau nachweislich

ändert; in diese Gruppe werden wohl *alle* Teile des Körpers gehören. Die — stärkst veränderte — Leber ist nicht die *Sedes morbi*.

Die eingangs festgestellte Lücke in der Kenntnis von der Wirkung des Chloroforms ist also ausgefüllt: auch da wo es die einzelnen Organe schwächer oder stärker beeinflusst, geschieht es über das Nervensystem. Strukturveränderungen sind somit nur das Zeichen dafür, daß in einem Körperteil, der sie aufweist, die nervale Beeinflussung stärker ausgefallen ist, als in einem anderen, in dem sie ausbleiben. Näher in die Ermittlung zu treten, warum die Leber der stärkst beeinflusste Körperteil ist, bleibt künftigen Untersuchungen überlassen, die sich der von uns gelegten Grundlage bedienen müssen, insbesondere unseres Nachweises, daß die physiologische Blutüberfüllung der Leber bereits eine peristaltische ist.

Hat unsere Beschäftigung mit der in der *Kochmannschen* Darstellung nicht aufgestellten, aber ihr von uns entnommenen Frage nach den Ursachen der Organveränderungen zur Ausfüllung einer Lücke geführt, hat sie außerdem die von *Kochmann* als der Beeinflussung des Nervensystems gleichgeordnet aufgefaßte Stoffwechseländerung jener untergeordnet, so hat die Prüfung der zweiten in der Einleitung herangezogenen, der *Herxheimerschen* Lehre von der Entstehung der Leberveränderungen mit einer einfachen Widerlegung und einem Ersatz durch besser Begründetes geendigt: das Chloroform beeinflusst nicht unmittelbar die Leberzellen, sondern mittelbar, nämlich über die innervierte Strombahn und die von ihrer Reizung abhängige Strömungsänderung des Blutes, die sich mittels der aus den Capillaren in geänderter Menge und Beschaffenheit austretenden und das Gewebe durchströmenden Flüssigkeit an ihm zur Geltung bringt. Jene unmittelbare Beeinflussung hat *Herxheimer* nicht nachgewiesen, nicht einmal das Bedürfnis empfunden, nachzuweisen; die teleologische Grundanschauung seiner Pathologie, die ihn von „Schädigung“ der Leberzelle durch das Chloroform sprechen läßt, hat ihm das als selbstverständliche direkte Wirkung des Chloroforms erscheinen lassen, was ursächliche Forschung, die als solche die Beschränkung auf „die Zelle“ und ihre Fähigkeiten weit von sich weist, als das Endglied einer Kette von Vorgängen dartut, deren Vorglieder sich am Nervensystem, an der Blutbahn, am Blute und der Gewebsflüssigkeit abspielen. Man kann das ebenso bestimmt wie zutreffend so ausdrücken, daß man sagt, *Herxheimer* hat am Ende angefangen statt am Anfang, da wo, nach Sekunden, die Leberbeeinflussung beginnt. Teleologisch, wie er ist, „die Zelle“ und das im anatomischen Präparat an ihr Sichtbare einseitig bevorzugend, ist es also der cellularpathologische Standpunkt *Herxheimers* gewesen, der ihm die Erkenntnis der ursächlichen Zusammenhänge verwehrt und ihn veranlaßt hat, sich mit einer nutzlosen Wertung, der „Schädigung“ der „Leberzelle“ zufrieden zu geben.

Was wir *Herxheimer* entgegengehalten und an seinen Namen als den des Verfassers einer zusammenfassenden, auf breiter Grundlage ruhenden Darstellung der Chloroformwirkung geknüpft haben, wäre zu wiederholen, wollten wir uns mit den Mitteilungen der zahlreichen anderen Forscher beschäftigen, die hier zu nennen wären. Aus demselben Grunde, der uns veranlaßt hat, der *Herxheimerschen* Darstellung unsere Kritik zu widmen, erwähnen wir nur noch die Monographie *Franz Fischlers*¹ und ihre Fortsetzung in einer jüngst gemeinsam mit *Hjärre*² veröffentlichten Abhandlung als solche, die von unserer Kritik ebenso getroffen werden. —

Wir sind ans Ende dessen gelangt, was wir zur Lehre von der Wirkung des Chloroforms in der Leber sagen wollten, die uns nicht mehr als ein Paradigma der Wirkung vieler anderer im Wesen denkbar verschiedener Reize von derselben Stärke und nicht weniger als ein Paradigma der Pathologie der Leber ist, sofern von einer solchen und von Organpathologie überhaupt gesprochen werden kann. Indem wir auf die theoretischen Ausführungen, mit denen wir jeden Teil dieser Leberstudien abgeschlossen haben, verweisen, dürfen wir auf eine nochmalige Hervorhebung dessen, worauf es uns ankommt, verzichten. Wir sind zugleich an den Schluß unserer relationspathologischen Leberstudien angelangt mit dem Ergebnis, daß wir die Zusammenhänge der Lebervorgänge im großen so aufgezeigt haben, daß alles, was von der Physiologie und Pathologie des Organs an Einzelvorgängen zusammenhanglos bekannt ist, in ihnen Platz und Halt finden kann und suchen muß.

Die nächste Aufgabe ist, auf diesem Grundriß die Pathologie der Leber des *Menschen* im Rahmen der Pathologie seines Gesamtkörpers aufzubauen, eine Aufgabe, bei der *alle* Methoden der Pathologie, nicht zuletzt die klinische Methode, verwandt werden müssen.

¹ *Franz Fischler*, Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl. Berlin 1925.

² *F. Fischler* und *A. Hjärre*, Über experimentelle zentrale Läppchennekrose der Leber. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels und zur Aufklärung des Narkosespätodes. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, 663 (1927/28).