

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Prof. Rössle].)

Der Einfluß qualitativ verschiedener Ernährungsformen auf die durch Salvarsan hervorgerufenen Lebernekrosen.

Von

A. Schifrin, M. D.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Juli 1932.)

In den folgenden Untersuchungen wurde gefunden, daß eine kohlehydratreiche Ernährung die Leber nicht vor den centroacinären Nekrosen schützen kann, welche nach intravenöser Zufuhr von 0,04 g alkalischem Salvarsan auftreten.

In den vergangenen 20 Jahren haben sich die Befunde gemehrt, welche dafür sprechen, daß ein hoher Glykogengehalt der Leber diese gegen verschiedenartige schädigende Stoffe schützt. Diese Rolle des Glykogens ist so allgemein anerkannt worden, daß Praktiker und Theoretiker ihre Bemühungen nunmehr darauf verwandten, eine möglichst große Glykogenspeicherung zu erzielen. So suchten sie festzustellen, ob beim nichtdiabetischen Organismus die Verabfolgung von Insulin + Kohlehydraten einen Vorteil vor einer einfachen Ernährungsbehandlung mit hohen Kohlehydratgaben hat.

Craven berichtete jüngst (1931) über die Bedeutung der Ernährung für die Verhütung der akuten gelben Leberatrophie während einer Arsphenaminkur. Er kam zu dem von den bisherigen Anschauungen abweichenden Schluß, daß im Tierversuch (Hund) eine kohlehydratreiche Ernährung vor dem Versuch die Leber sogar empfindlicher gegen eine Schädigung mache, als eine fettreiche oder eiweißreiche Vorernährung allein. Er fand die größte Schutzwirkung bei einer fettreichen Vorkost. Er wies auf die Gegensätze in der Schutzwirkung der kohlehydratreichen Kost bei Arsphenamin einerseits und Chloroform andererseits hin. Besonders deutlich springt dieser Gegensatz in die Augen, wenn man einen Rückblick auf vorhergehende Arbeiten wirft, deren Ergebnisse dafür sprechen, daß die Schutzwirkung eines hohen Glykogenvorrates in der Leber gegenüber Giftwirkungen die Regel ist.

Schon 1899 fand *Rosenfeld*, daß eine kohlehydrat- oder eiweißreiche Kost imstande ist, die fettige Entartung der Leber bei Phloridzinvergiftung zu verhüten. 1903 berichtete er, daß Tiere bei einer genügend kohlehydrathaltigen Ernährung weniger empfindlich gegen alle Mittel seien, welche Lebervergiftungen hervorrufen. *Beddard* (1908) und *v. Braeckel* schlugen, gestützt auf die Erfahrung, daß

Chloroform eine Verminderung des Glykogens in der Leber bewirkt, eine an Kohlehydraten reiche Kost vor, um eine Leberatrophie nach Chloroformvergiftung zu verhindern. *Rettig* (1914) untersuchte die Stickstoffausscheidung durch den Harn bei Hunden, welche giftige Gaben von Phosphor erhalten hatten, und zeigte, daß er die durch Phosphor verursachte Vermehrung der Stickstoffausscheidung hintanhaltend konnte, wenn er Kohlehydrate gab. Er zeigte ferner eine quantitative Wirkung: Tiere, die wenig Kohlehydrate erhielten, zeigten geringere Stickstoffausscheidung und Fettlebern; große Mengen von Kohlehydraten drückten die Stickstoffausscheidung noch weiter herab und verhinderten nicht nur die Verfettung der Leber, sondern führten sogar eine reichliche Kohlehydratspeicherung herbei. Es ist bemerkenswert, daß diese Glykogenspeicherung trotz der wohlbekannten Glykogenentleerung der Leber nach giftigen Gaben von Phosphor eintrat. 1914 und 1915 untersuchten *Opie* und *Alford* den Einfluß qualitativ verschiedener Ernährungsformen auf die durch Chloroform und Phosphor hervorgerufenen Lebernekrosen. Sie zeigten, daß bei Mäusen eine kohlehydratreiche Kost gegen beide Mittel schützt, daß eine Fleischkost den Phosphorhunden und eine Fettkost den Chloroformhunden schlechter bekam. 1915 versuchte *Graham Whipples* Beobachtung zu erklären, daß junge Hunde eine unerwartet große Widerstandsfähigkeit gegenüber den durch Chloroform hervorgerufenen Lebernekrosen zeigten. Er erklärte dies durch den großen Glykogengehalt in den Lebern der betreffenden Tiere und zeigte, daß eine Entleerung dieses Glykogenvorrates durch Hunger oder Phloridzin die Tiere empfindlicher machte. Er ging noch weiter und zeigte, daß eine vorhergehende Traubenzucker verabreichung allein imstande war, selbst bei erwachsenen Hunden mit ihrer bekanntlich größeren Empfindlichkeit Lebernekrosen zu verhindern. Hierauf folgten bald Untersuchungen mit dem Zweck, den Mechanismus dieser Schutzwirkung klarzustellen. *Iobling, Eggstein* und *Whipple* (1915) sowie andere hatten gezeigt, daß bei den durch Chloroform und Phosphor hervorgerufenen Lebernekrosen die Leberesterase abnahm, wodurch sich die Verfettung und darauffolgende Nekrose erkläre. *Simmonds* zeigte 1918, daß das Verfüttern von Zucker an Hunde den Fermentgehalt der Leber ändert. Die Menge der Esterase in der Leber stieg nach Zucker verabreichung an einen gesunden Hund. Selbst beim mit Phosphor vergifteten Hund konnte diese Zunahme der Esterase gefunden werden, wenn Zucker gegeben worden war. *Simmonds* zeigte auch, daß gleichzeitige Gaben von Zucker die Verminderung des peptonspaltenden Fermentes „Ereptase“ beim phosphorvergifteten Hund nicht verhinderten. So erbrachte *Simmonds* den Beweis für die Theorie, daß der Mechanismus der Schutzwirkung von Kohlehydraten gegenüber Leberschädigungen (den er auch histologisch nachwies) in deren Wirkung auf intracelluläre Fermente begründet ist. (Schrifttum siehe bei *Simmonds*, wo der mögliche Mechanismus der Schutzwirkung erörtert wird.)

1919 erforschten *Davis* und *Whipple* in ausführlichen Untersuchungen den Schutzwert einer großen Zahl von Kostformen gegen Chloroformvergiftung. Fütterung mit Fett schützte am wenigsten. Kohlehydratreiche Ernährung ließ eine ausgesprochene Schutzwirkung erkennen. Leber und Niere schützten ebenfalls, dagegen war mageres Fleisch mit seinem fast gleichen Gehalt an Kohlehydraten nicht so wirksam. Magermilch, die hauptsächlich aus Zucker und Casein besteht, war wirksam. Nicht dagegen eine 10%ige Lösung von Traubenzucker (gleichzeitig in Blutadern verabreicht). Obwohl eine starke Glykogenspeicherung in der Leber in einigen Fällen sicher für die Schutzwirkung maßgebend war, gaben *Davis* und *Whipple* doch zu, daß die Schutzwirkung in anderen Fällen unter Bedingungen erreicht wurde, welche nicht mit einem erhöhten Leberglykogen verknüpft waren. So hatte *Kuriyama* gezeigt, daß selbst bei kohlehydratreicher Nahrung die Schilddrüse einer Glykogenspeicherung in der Leber entgegenwirke. Trotzdem konnten *Davis* und *Whipple* bei ihren mit Schilddrüse behandelten

Hunden die Leber durch Zufuhr von Zucker leicht gegen eine sonst zu erzeugende Chloroformschädigung schützen. Ferner zeigten sie, daß das Verfüttern von Gehirn, welches keine größere glykogenspeichernde Wirkung hatte als Fette, ebenfalls schützend wirkte, während Fette die Empfindlichkeit gegen Chloroform erhöhten.

1919 zeigten *Davis* und *Whipple*, daß eine kohlehydratreiche Ernährung im Gegensatz zu Fetten die Regeneration der Leber nach Chloroformschädigung deutlich begünstigte und daß Leber- und Nierengewebe wirksamer war, als Skelettmuskeln. Ebenfalls wurde wieder die unerklärliche günstige Wirkung der Fütterung von Gehirn im Gegensatz zu der verzögernden Wirkung von gewöhnlichen Fetten beobachtet.

1922 berichtete *Roger*, daß glykogenarme Leber eine nur schwach entgiftende Wirkung gegenüber verschiedenartigen Giften habe. Wenn Traubenzucker gleichzeitig mit dem schädigenden Stoff in die Pfortader eingespritzt wurde, schützte die gefütterte Leber besser gegen das Gift; Bakterienmengen, welche ein Tier bei Einspritzung in eine periphere Blutader innerhalb 30 Stunden töteten, wurden bei Einspritzung in die Pfortader ertragen. Wenn aber das Tier 48–60 Stunden vor der Einspritzung gehungert hatte, wurden solche Gaben nicht ertragen¹. *Roger* führte Beobachtungen zur Unterstützung seiner Meinung an, daß Traubenzucker chemisch eine Rolle beim Schutz gegen Gift spiele. Seine Untersuchungen haben für uns wegen ihrer Stellungnahme zur Frage der Schutzwirkung der Kohlehydrate Bedeutung, aber sie beschäftigen sich nicht mit unserer Fragestellung, nämlich der Widerstandsfähigkeit der Leber gegen Nekrosen.

1922 verwendete *Umber* zuerst Lävulose bei akuter gelber Leberatrophie unter dem Eindruck seiner und *Versés* Beobachtungen, daß dieser Typus von Nekrose von einer glykogenarmen Leber begleitet war. *Herxheimer* hatte unabhängig hiervon die Bedeutung der Glykogenabnahme in der Leber bei mit Phosphor vergifteten Hunden betont. 1923 wurde das Insulin zugänglich und *Umber* und *P. F. Richter* begannen, dasselbe in Verbindung mit Kohlehydraten zu verwenden. Sie strebten danach, bei Leberkrankheiten mit Parenchymschädigung eine *Glykogenfixation* in der Leber herbeizuführen. Seitdem ist viel über die Bedeutung des Insulins in seiner Verbindung mit kohlehydratreicher Ernährung geschrieben worden. Dies ist von besonderer Bedeutung und zeigt uns die schützende Wirkung kohlehydratreicher Ernährung gegen parenchymatöse Leberschädigungen verschiedenartigster Ursachen (Literatur siehe bei *Umber* und *Richter*, Übersichtsreferat bei *Knake* [1929]).

1924 bestätigten *Moisie* und *Smith* an Ratten die Wirkung der Ernährung auf die Widerstandsfähigkeit gegen Chloroformnekrosen der Leber. Sie stellten folgende Größenordnung der Schutzwirkung verschiedener Kostformen auf: Eiweißreiche > kohlehydratreiche > gemischte > Standard-Kost > fettreiche Kost. Diese Untersuchungen sind besonders wichtig, weil die Fütterungszeiten lang und die Kostformen besonders sorgfältig zusammengestellt waren.

1925 kam *Fischler* in seiner ausgezeichneten Monographie über die Pathologie und Physiologie der Leber auf seine früheren Untersuchungen an Hunden mit *Eckscher* Fistel zurück: er konnte zeigen, daß der geringe Glykogengehalt der Leber seiner Versuchstiere (vergleichbar dem bei hungernden Hunden) die Leber weniger widerstandsfähig gegenüber den autolytischen Kräften eingespritzter tryptischer Fermente mache. *Fischler* betonte wiederholt die nichtspezifische Wirkung der Substanz, welche die Autolyse der centroacinären Nekrosen überstürzt. 1928 nahmen *Fischler* und *Hjarré* die Fragestellung direkt in Angriff und zeigten, daß die Erschöpfung des Glykogenvorrates der Leber die Entstehung der centro-

¹ *Anmerkung.* Dies ist eine bemerkenswerte Beobachtung, da man ja glaubt, daß Spaltpilze durch die histiocytären Zellen der Leber und nicht durch die glykogenhaltigen Leberzellen vernichtet werden.

acinären Nekrosen begünstigt und daß die Gegenwart von Glykogen ihre Entstehung weitgehend hemmt. So wurde Chloroform wirksam, wenn entweder Hunger, Phloridzinvergiftung oder krampferregende Gaben von Insulin den Glykogenvorrat der Leber erschöpften. Wichtiger ist noch, daß sie wieder die Nichtspezifität des auslösenden Faktors betonten und zeigten, daß wiederholte Einspritzungen von Eiweiß bei einem glykogenfreien hungernden Tier dieselbe Schädigung hervorbringen konnte. Dies bekräftigte *Hjarrés* Meinung, daß die nach der Geburt der Kälber auftretenden centroacinären Nekrosen bei Kühen durch Erhöhung der Kohlehydrate in der Nahrung verhindert werden könnten.

Man sieht also, daß der Satz vom Schutz der Leber durch Kohlehydrate weit gefaßt wurde und man somit von Arsenverbindungen keine Ausnahme bezüglich ihrer Giftwirkungen erwartete. Man glaubte, daß die wesentliche Schädigung die Leberzelle zu einer Zeit treffe, zu der ihr Glykogenbestand gering ist, wodurch ihre Unfähigkeit, autolytischen Fermenten zu widerstehen, stark begünstigt werde.

1931 erklärte *Craven*, daß die Verschiedenheit zwischen Chloroform und Arsphenamin die Annahme einer Ähnlichkeit bezüglich einer diätetischen Schutzwirkung gegenüber denselben nicht zuließe. Er untersuchte 30 Hunde bei kohlehydratreicher, eiweißreicher und fettreicher Ernährung, welche dieselbe Menge von Arsphenamin erhalten hatten. Mit auffallender Regelmäßigkeit fand er, daß die 10 Hunde mit der kohlehydratreichen Kost sämtlich einen Serumikterus mit der *van den Bergh*schen Probe zeigten. Drei zeigten sehr starke centroacinäre Nekrosen, fünf starke Nekrosen, und zwei mäßige Nekrosen. Von den zehn Tieren mit der fettreichen Kost zeigten drei einen Serumikterus, eines sehr geringe Nekrosen und eines sehr starke Nekrosen. (Dieses hatte vor der Einspritzung an Gewicht verloren.) Von den zehn eiweißreich ernährten Hunden zeigten drei mäßige und drei geringe Nekrosen, während keiner Serumikterus aufwies. Es war offensichtlich, daß die mit Kohlehydrat gefütterten Hunde die empfindlichsten waren und daß das Füttern von Fett und Eiweiß entschieden schützend wirkte. Hunger machte die Tiere außerordentlich empfindlich. *Craven* meint sogar, daß ein plötzliches Überschütten mit Kohlehydraten einige Zeit nach der Verabreichung von Arsphenamin die Lebernekrosen überstürzen könne und Fälle von Salvarsan-Spätikterus erkläre. Versuche, solche Befunde beim Hund hervorzurufen, waren erfolglos. In einer anderen großen Versuchsreihe an Hunden suchte er diese giftige Wirkung von Arsphenamin durch gleichzeitige Cysteindarreichung (*Voegtlin*) zu vermindern. Die Tiere mit und ohne Cystein wiesen Lebernekrosen auf, wenn 0,03 mg Salvarsan eingespritzt wurden. Die mangelnde Schutzwirkung von Kohlehydraten trat hier wieder zutage.

Lake (1921), sowie *Roth* und *Kolmer* demonstrierten die Bedeutung einer vollwertigen Kost für Ratten bei Testversuchen über die allgemeine Giftigkeit des Arsphenamins. *Hooper*, *Knolls* und *Wright* (1921) betonten die Wichtigkeit der qualitativen Zusammensetzung der Nahrung bei Arsphenaminstudien an Ratten, aber sie untersuchten nicht die Rolle verschiedener Kostformen bei ihren Hunden

mit Bezug auf Leberschädigungen. *Westrope* (1916) und *Baily* und *McKay* (1920) hatten eine reichliche Kohlehydratzufuhr bei Fällen von Arsphenaminikterus angeraten, hatten aber ihre Erfahrungen mit Chloroform als Grundlage ihrer Vorschläge benutzt.

Weil wir an das allgemeine Prinzip einer Schutzwirkung von Kohlehydraten gegen Leberparenchymschädigungen glauben, maßen wir *Cra-vens* Arbeiten große Bedeutung zu. Ihre Bedeutung für den gegenwärtigen Stand einer Schutz- und Heilwirkung kohlehydratreicher Ernährung beim Menschen während einer Arsphenaminbehandlung macht ihre Bestätigung oder ihre Widerlegung doppelt wünschenswert. Die folgenden Mitteilungen berichten über unsere Versuche in dieser Richtung.

Experimenteller Teil.

Die Ernährungsformen.

Die kohlehydratreiche Kost bestand aus gekochtem Reis, welchem reichlich Rohrzucker zugesetzt wurde. Die Mischung wurde nach Hinzufügung von Magermilch zu kleinen Kugeln gerollt. Diese Kost erhielten folgende Hunde: K 1, K 2, K 3, K 4.

Die eiweißreiche Kost bestand aus magerem Pferdefleisch ohne Knochen. Dieses enthielt nur ganz geringe Fettmengen. Es wurde gesalzen und roh gefüttert. Diese Kost erhielten die Hunde: E 5, E 6, E 7, E 8.

Die fettreiche Kost bestand regelmäßig aus drei Gewichtsteilen Schweinefett und einem Gewichtsteil magerem Pferdefleisch. Das Fleisch wurde in der Maschine zerkleinert und innig mit dem Fett gemischt. Eine Kleinigkeit Salz wurde zugesetzt. Diese Kost erhielten die Hunde: F 9, F 10, F 11, F 12.

Wasser wurde nach Belieben gegeben. Die Nahrung wurde täglich zweimal den Hunden in die Käfige gesetzt. Um jeden Gewichtsverlust der Hunde, welcher ihren Wert für den Versuch vermindern würde, auszuschließen, ließen wir das Futter in den Näpfen nie ausgehen. Es wurde also nicht versucht, die tägliche Zufuhr an Calorien zu bestimmen. Allerdings wurde der Wert der Versuche mit Fettfütterung dadurch eingeschränkt, daß auf die angegebene Weise ein größerer Betrag von Fleisch mit dem Fett verzehrt und in Glykogen umgewandelt werden konnte.

Es wurden nur erwachsene Hunde beiderlei Geschlechts in bestem Ernährungszustand ausgewählt. Ihr Gewicht betrug zwischen 7,5 und 14 kg. Sie wurden vor dem Versuch während 14 Tagen bei einer gemischten Kost gehalten. Tiere, welche während dieser Zeit an Gewicht verloren, wurden nicht in Versuch genommen. Alle Tiere hatten zugenommen und erwiesen sich als gesund. Ferner nahmen alle Hunde während des Versuches zu und holten den geringen Gewichtsverlust im Anschluß an die Einspritzungen regelmäßig und rasch wieder ein. Wenn die

folgende Einspritzung gemacht wurde, brauchten wir also nicht eine erhöhte Empfindlichkeit als Folge einer zu geringen Ernährung nach der vorhergehenden Einspritzung zu befürchten. Überhaupt zeigen die Gewichtszunahmen, daß die Kostformen für vollwertig gelten können.

Das Salvarsan (Salvarsan. hydrochloric. J. G. Farbenindustrie, mit dem Datum 7. September 1930 versehen) wurde bei Zimmertemperatur in doppelt-destilliertem keimfreien Wasser aufgelöst. 10 ccm Lösung enthielten 0,1 g Salvarsan. Eine 15%ige Lösung von Natriumhydroxyd wurde tropfenweise zugegeben, bis das Salvarsan völlig ausgefällt war. Die Base wurde dann vorsichtig weiter hinzugefügt bis zur Auflösung des Niederschlages. Dann wurden noch einige Tropfen im Überschuß zugegeben (ein Überschuß an Alkali wurde ausdrücklich vermieden, da *Graham* eine günstige Wirkung von Alkali bei Lebernekrosen festgestellt hatte). Die Lösung wurde in eine graduierte Bürette gebracht, von welcher aus die Einspritzung vorgenommen wurde. Eine Berührung der Lösung mit Luft wurde möglichst vermieden. Die Gesamtmenge für eine Injektion sämtlicher Tiere wurde jeweils auf einmal hergestellt. Die Kohlehydrattiere wurden gewöhnlich zuerst gespritzt, dann die Fetttiere, zuletzt die Eiweißtiere. Diese Reihenfolge wurde gewählt, um die möglicherweise nachteilige Wirkung einer nicht ganz frisch-bereiteten Lösung vor allem bei den ersten beiden Gruppen, welche uns am meisten beschäftigten, auszuschalten. Die Lösung wurde in die Blutadern am Vorder- oder Hinterbein gegeben. In zwei Fällen (Hund E 5 und E 7) wurde wegen Thrombosen der Beinvenen die Jugularis externa benutzt. Bei den ersten Einspritzungen wurden einige Hunde unruhig, später gewöhnten sie sich daran, so daß ein Verlust von Glykogen aus der Leber durch Aufregung und erhöhte Muskelspannung nicht zu befürchten war.

Die Dosierung betrug zunächst 0,03 g pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend der Dosierung von *Craven* in der Mehrzahl seiner Versuche). Als nach achttägiger Fütterung der Diäten die Einspritzungen beginnen sollten, zeigten die Hunde K 2 und K 3 Husten und Fieber. Deswegen wurden in einer ersten Versuchsreihe nur 6 von den 12 Hunden gespritzt: K 1, K 4, E 5, E 7, F 9, F 10. Alle diese Tiere hatten eine negative *van den Bergh*-Reaktion und im Harn wurde kein Gallenfarbstoff gefunden. 8 Tage später hatten K 2 und K 3 keinen Husten und kein Fieber mehr und hatten sogar während der 2 Wochen bei ihrer neuen Kost regelmäßig zugenommen. Die ganze Gruppe wurde dann als einzige Versuchsreihe behandelt.

¹ Die Serumbilirubinbestimmung wurde nach der Originalmethode von *van den Bergh* ausgeführt. Blutproben wurden am 2., 4. und 6. Tag nach jeder Salvarsaninjektion entnommen. Gallenfarbstoff im Urin wurde mittels der Schaummethode und mittels der Salpetersäureprobe nachgewiesen. An dieser Stelle sei Herrn Prof. *Mislowitzer* für seine freundliche Beratung und Hilfe bei der Ausführung der Bilirubinbestimmungen bestens gedankt.

Die zweite Einspritzung erhielten alle Hunde am 15. Tag nach Beginn der Versuchskost. Die Menge betrug wieder 0,03 g pro Kilogramm. Hund E 6 zeigte eine stark positive *van den Bergh*-Reaktion (0,35 mg/100 ccm) sowie Galleausscheidung im Harn.

Da wir jedoch zu diesem Zeitpunkt auf den Vergleich zwischen fettreich und kohlehydratreich gefütterten Hunden unsere Hauptaufmerksamkeit richteten, und die Tiere deshalb noch länger halten wollten, wurde am 22. Tag nach Beginn der Versuchskost eine dritte Reihe von Einspritzungen begonnen. Da die ersten beiden Gaben von 0,03 g pro Kilogramm gut vertragen worden waren, wurde die Menge nun auf 0,04 g pro Kilogramm erhöht. Zwei Tage später zeigten zwei Tiere (F 11 und F 12) deutliche Gelbsucht und reichlich Gallenfarbstoff im Harn. Ein Hund (E 8) zeigte eine leichte Rosafärbung des Serums mit dem Diazo-reagens, jedoch nicht genügend stark, um eine Mengenbestimmung zu ermöglichen; sein Harn enthielt Gallenfarbstoff. Ein Hund (K 4) zeigte dasselbe wie E 8. Diese vier Hunde wurden nun getötet.

Am 29. Tag nach Beginn der besonderen Fütterung erhielten die 8 übrigen Hunde eine vierte Reihe von Einspritzungen mit einer Dosierung von 0,04 g pro Kilogramm. Zwei der drei übrigen Eiweißhunde zeigten ein ausgesprochen ikterisches Blutserum und ikterischen Harn (E 5 und E 6). E 7 ließ diese beiden Erscheinungen vermissen. Von den Kohlehydrathunden zeigte K 1 ein leicht ikterisches Serum und Spuren von Galle im Harn; K 2 und K 3 Serumikterus mit deutlichem Bilirubingehalt des Harns. Von den zwei übrigen fettgefütterten Hunden zeigte F 9 Serumikterus und Spuren von Bilirubinausscheidung im Urin, F 10 ließ beides vermissen.

Am 32. Tag nach Beginn der Spezialfütterung (am 3. Tag nach der letzten Einspritzung) wurden die übrigen Hunde getötet. Sämtliche Tiere wurden durch einen Schlag auf den Kopf bewußtlos gemacht. Die Leber wurde in verschiedene Fixierungsflüssigkeiten, auch absolutem Alkohol für Glykogenfärbung eingelegt.

Morphologische Befunde.

K 1.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt, Lappchenzeichnung deutlich; das Gewebe leicht braun; keine Nekrosen oder Verfettungen erkennbar. An den Gallenwegen keine besonderen Befunde; in der Gallenblase hellbraune Galle. Galliger Inhalt im Duodenum.

Leber mikroskopisch. Es findet sich Entartung und Verschwinden der Leberzellen ausschließlich in der Umgebung der Zentralvenen in wechselnder Stärke. Viele Zellen sind noch als mit Eosin verschiedenen stark gefärbte Bruchstücke zu erkennen. Die meisten zeigen keine Kernfärbbarkeit mehr. Ihre Reste erscheinen oft sepiabraun durch Einlagerung von Lipofusinkörpern (Eisenfärbung negativ). Die Bruchstücke sind von spindelförmigen oder polygonalen Histiocyten umgeben, welche sich hier — zuweilen in granulomähnlicher Anordnung — angesammelt

haben. Sie liegen entweder direkt benachbart der Zentralvene oder an der Begrenzung zum nicht erkrankten Lebergewebe. Die Entartungszone grenzt unvermittelt an die Zone mit gut erhaltenem Lebergewebe. In den mittleren Bezirken nicht sehr ausgedehnte Stellen, welche (besonders deutlich beim alkoholfixierten Material) fast nur noch das Netzwerk der Capillarwandungen zeigen. Die Capillaren dort blutleer, erscheinen als syncytiales Netzwerk mesenchymaler Zellen. Bei Färbung des Reticulums nach der modifizierten Methode von Foot (Imprägnation mit Silber) die ringartigen Reticulumstrukturen, welche sonst die Capillaren umgeben, vollkommen zusammengefallen und die Reticulumfasern näher aneinander gerückt, in unregelmäßiger Dichte. In den kleinen granulomähnlichen Bezirken das zarte, offene Reticulum entsprechend der normalen Leberbälkchenanordnung ebenfalls zusammengefallen. Die Reticulumfasern selbst jedoch nicht zerstört. Dies zeigt deutlich, daß die Entartung sich auf die Leberzellen beschränkt hat. Die Glykogenfärbung mit Bestschem Carmin zeigt, daß fast alle gut erhaltenen Leberzellen reichlich mit Glykogengranulis gefüllt sind; sogar in den Bezirken unmittelbar neben den Zonen des geschädigten Gewebes stark gefärbt. Bei Sudanfärbung Anhäufungen von Fetttropfen an der Grenze zu den nekrotischen Teilen. Das Fett meistens im Leib der hier vermehrten Histiocyten. Etwas Fett noch in den Resten der untergegangenen Leberzellen. Mit Nilblausulfat die meisten dortigen Fetttropfen blauschwarz gefärbt. In *Smith-Dietrich*-Präparaten Spuren von schwarzgefärbten Lipoiden. Die Randleberzellen geringfügig und sehr feintropfig verfettet.

Diagnose. Älteres Stadium einer mäßig stark ausgebildeten centroacinären Nekrose, mit fast vollständiger Resorption der untergegangenen Leberzellen. Keine nennenswerten frischen Nekrosen.

Niere mikroskopisch. Verfettung der absteigenden Schenkel der *Henleschen* Schleifen. Geringe Nephrose.

An den übrigen Organen makroskopisch keine nennenswerten Veränderungen. Im Blasenharn fragliche Spuren Gallenfarbstoff.

K 2.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt, Lappchenzeichnung deutlich; Gewebe leicht braun; keine zentralen oder peripheren Nekrosen. Schnittfläche leicht granuliert. Gallenwege o. B. In der Gallenblase hellbraune Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. Im wesentlichen dieselben Veränderungen wie bei K 1 bezüglich des Epithelverlustes um die Zentralvenen. Geringe Vermehrung von Histiocyten um die Zentralvenen. Die Vermehrung an verschiedenen Stellen verschieden stark. Diese Zellen mit Fett beladen, enthalten braunes Pigment mit positiver Eisenreaktion. Viele Parenchymzellen um die Zentralvenen ohne Kernfärbung, gekörnt und blasig, jedoch frei von Fett und Glykogen und stark mit Eosin färbbar. Entartung von Leberzellkernen nur selten. Doppeltkernige Zellen sehr spärlich. Dagegen das Protoplasma der peripheren Leberzellen wie gewöhnlich mit Eosin färbbar, feinkörnig, dicht und ohne Bläschen. Die Silberfärbung zeigt einen ausgesprochenen, wenn auch geringen Kollaps des nichtgeschädigten Reticulums um die Zentralvene. An einigen Stellen, wo die Leberzellen ausgefallen sind, ist das Netzwerk jedoch noch offen. Die Äste der *Glissonschen* Scheide ohne Zellvermehrung. Nirgends Gallepigment. Bei Sudanfärbung mäßige Verfettung, meistens von Histiocyten (einschließlich Sternzellen) um die zentralen Bezirke herum (resorptive Verfettung). Das Epithel der Gallengänge fetthaltig. Bei Nilblaufärbung das Fett der mittleren Bezirke blau; bei *Smith-Dietrich*-Färbung nur Spuren von Schwarzfärbung. Eisenreaktion stark positiv; außer den pigmentbeladenen Histiocyten in der Umgebung der Zentralvenen in den Sternzellen der mittleren Zone sowohl eisenhaltiges als eisenfreies (Lipofuscin-)Pigment. Leberzellen, mit Ausnahme einiger in der Nähe der Zentralvenen, glykogenfrei.

Diagnose. Älteres Stadium einer mäßigen centroacinären Nekrose mit fast völliger Resorption der untergegangenen Leberzellen. Ganz geringfügige frische, zentrale Nekrosen (zweiter Schub?). Hämosiderose der Leber. Mäßige zentrale Verfettung, fast völliges Fehlen von Glykogen.

Niere mikroskopisch. Verfettung der absteigenden Schenkel der *Henleschen* Schleifen. Geringe Nephrose.

Übrige Organe o. B. Im Harn Gallenfarbstoff deutlich nachweisbar.

Anmerkung. Die Hunde K 2 und F 10 sind die einzigen, welche ein Auftreten der Schädigung in zwei Schüben erkennen lassen.

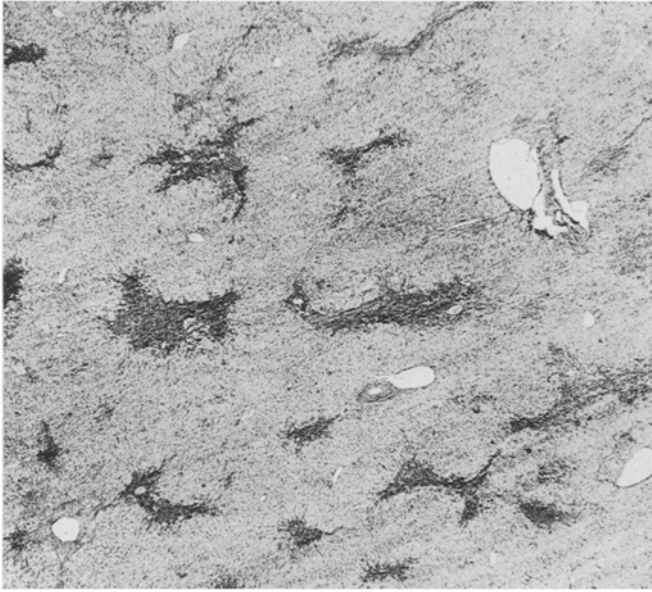


Abb. 1. Hund K 3. Kohlehydratfütterung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung: ausgedehnte Reaktion um die Zentralvenen. *Glissonsche* Kapsel unverändert. (Dosierung 0,03–0,04 g; getötet am 3. Tag nach der letzten Injektion). Vergr.: Planar Zeiß 3,5, Photookular. Balgauszug 50 cm.

K 3.

Leber makroskopisch. Starke Blutstauung, dunkelblau. Kapsel glatt; Läppchenzeichnung deutlich und durch Stauung verstärkt. Keine zentralen oder peripheren Nekrosen, keine Verfettung. Gallengänge o. B.; in Gallenblase hellbraune Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch (Abb. 1). Entartungszonen auf die mittleren Läppchenteile beschränkt, im Stadium der Aufräumung der letzten Reste nekrotischer Leberzellen. Reticulum in diesen Bezirken stark zusammengefallen, seine einzelnen — unveränderten — Fasern stark zusammengedrückt (Abb. 2). An vielen Stellen hat die erkrankte Zone eines Läppchens die entsprechende Zone eines benachbarten Läppchens erreicht, wodurch ein syncytiales die verschiedenen Zentralvenen verbindendes Netzwerk entsteht. Die die noch wohl erhaltenen Capillaren begrenzenden Zellen und die Histioeyten gewuchert, lassen die zentralen Bezirke zellreich erscheinen. Bei der Oxydasereaktion nur sehr wenige Leukocyten an

dieser Stelle. In einigen dieser Bezirke sehr zahlreiche ausgetretene rote Blutkörperchen, aber in anderen enthält das syncytiale Netzwerk wenig Blut, es erinnert an das ausgeschüttelte oder ausgepinselte Reticulum eines Lymphknotens. Das Netzwerk von Zellen um die zentrale Zone zeigt resorptive Verfettung mäßigen Grades; dazwischen gelegentlich Reste verfetteter Leberzellen und freie Fetttropfen. Färbung mit Nilblau zeigt Spuren von blau gefärbtem Material. *Smith-Dietrich* negativ. Im Epithel der Gallengänge sudanophile Tropfen. Im übrigen Lebergewebe, mit Ausnahme feintropfiger Verfettung von Sternzellen, kein Fett. Sehr reichlich Glykogen in allen Leberzellen bis zum Rand der zusammengefallenen centroacinären Bezirke. Keine Hämosiderose.

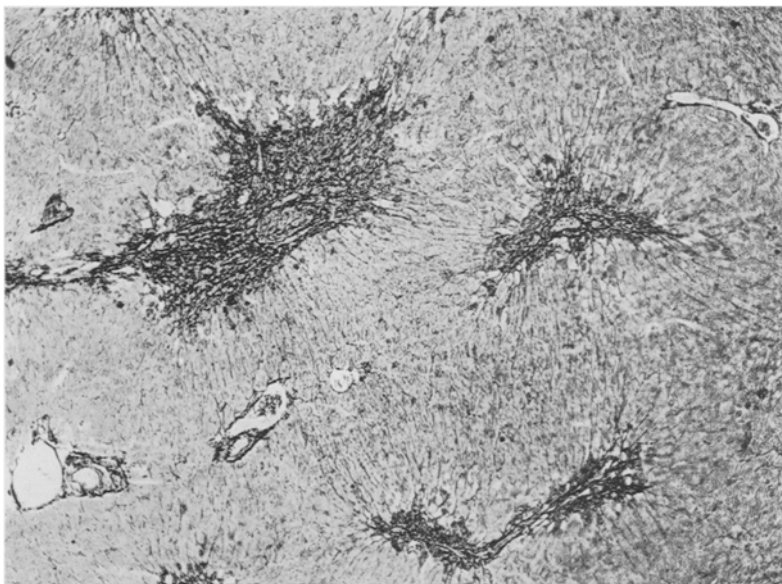


Abb. 2. Hund K 3. Kohlehydratfütterung. Silberfärbung: ausgedehnter Kollaps der Gitterfasern um die Zentralvenen. Die Gitterfasern selbst unverändert. Vergr.: Obj. Zeiß-Winkel 24. Aporchromat, Photokular, Balglänge 64 cm.

Diagnose. Älteres Stadium einer centroacinären Nekrose stärkeren Grades mit fast vollkommener Beseitigung der untergegangenen Leberzellen. Keine frischen Nekrosen. Mäßige zentrale Verfettung. Sehr reichliche Glykogenablagerung (Abb. 1 u. 2).

Niere mikroskopisch. Wie bei K 1 und K 2.

Übrige Organe. Im Duodenum und Ileum zahlreiche kleine Würmer. Sonst keine pathologischen Befunde. Im Harn geringe Spuren von Gallenfarbstoff.

K 4.

(Dieser Hund erhielt Chloralose in Blutadern, kurz ehe er durch einen Schlag auf den Kopf getötet wurde.)

Leber makroskopisch. Konsistenz etwas fester, als zu erwarten war. Kapsel glatt. Läppchenzeichnung deutlich. Lebergewebe leicht braun. Keine zentralen Nekrosen. Geringe zentrale Verfettung (?). Gallengänge o. B. In der Gallenblase sehr dunkle Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. Die Veränderungen entsprechen in ihrer Art denjenigen bei K 3. Die Stärke des Kollapses der Gitterfasern und der Rundzellgehalt um die Zentralvenen ausgeprägt. Entartung überall centroacinär, jedoch hier und da ähnlich erkrankte Stellen in der Umgebung von Pfortaderästen. Ein weiterer ungewöhnlicher Befund ist die Infiltration einiger zentraler Läppchenbezirke mit zahlreichen polymorphkernigen Leukocyten (Oxydasereaktion positiv). Färbungen auf Bakterien in solchen Bezirken negativ. Jedoch die Reticulumfasern hier nicht zusammengefallen. Leberzellbalken und Leberzellen bis unmittelbar an die erkrankten Bezirke um die Zentralvenen unversehrt. Leberzellen groß und fast sämtlich sehr glykogenreich. Das Glykogen ist unregelmäßig in allen Zonen angeordnet, ausgenommen nur die Bezirke mit histiocytärer Reaktion und Leukocytenanschwemmung. Geringe Menge von Fett in den Histiocyten um die Zentralvenen. Mit Nilblau blau und nach *Smith-Dietrich* schwarz gefärbt. Leberzellen fettfrei. In den Gallengangsepithelien Fetttropfchen. Keine frischen Nekrosen, kein Pigment. Kein Ikterus.

Diagnose. 1. Älteres Stadium einer centroacinären Nekrose mit fast vollkommener Beseitigung der nekrotischen Leberzellen und Fettersorption durch die Histiocyten dieses Bezirkes. 2. Keine frischen Nekrosen. 3. Reichliche Glykogenablagerung in der ganzen Leber. 4. Akute absceßähnliche Hepatitis (metastatische eitrige Hepatitis?).

Niere mikroskopisch. Absceßähnliche akute interstitielle Nephritis. Geringe herdförmige Nekrosen von Sammelröhren mit geringfügiger Verkalkung.

Im rechten Lungenmittellappen. Ein kleinkirschgroßer bronchopneumonischer Herd. Im Harn kein Gallenfarbstoff.

Anmerkung. Das Vorliegen einer Infektion, welche an der absceßähnlichen leukocytären Infiltration zu erkennen ist, muß bei der Beurteilung der Stärke der Schädigungen in Rechnung gezogen werden.

E 5.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt; Läppchenzeichnung deutlich; starke Stauung; keine peripheren oder zentralen Nekrosen oder Verfettungen. Lebergewebe stärker braun als gewöhnlich. Gallengänge o. B. In der Gallenblase dunkle Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. Die Läppchenzentren treten infolge Stauung mit Erweiterung der Capillaren hervor. In einem sehr schmalen Bezirk um die Zentralvenen ältere Reste nekrotischer Leberzellen, ohne Kerne, ferner Lücken, aus welchen anscheinend Leberzellen ausgefallen sind. In der Nähe dieser Bezirke einige Mitosen in Leberzellen. Die Histiocyten um diese Bezirke vermehrt; auch als kleine Anhäufungen an ihrer Grenze. Das Gerüst unverändert, aber die Gitterfasern zeigen bei Silberimprägnation herdförmigen Kollaps um Zentralvenen. Geringe Mengen von Fett in Histiocyten um die Zentralvenen und in nekrotischen Leberzell-Bruchstücken. Bei Nilblaufärbung nur Spuren blaufärbten Materials. Die *Smith-Dietrich*-Reaktion zeigt mäßig viel schwarzgefärbte Lipoid in dem gleichen Bezirk. Kein Fett in den Läppchenrändern oder in den Sternzellen außerhalb der mittleren Zone. Sternzellen springen im allgemeinen in die Lichtung vor. Glykogen in verschiedenen Bezirken von geringfügiger bis zu stärkerer und sogar sehr starker Ablagerung wechselnd. Im allgemeinen in größeren Mengen in den Zwischen- und nur wenig in den inneren Bezirken.

Diagnose. 1. Älteres Stadium einer centroacinären Nekrose geringen bis mittleren Grades mit Resorption der letzten Reste nekrotischer Leberzellen. 2. Mäßige zentrale Verfettung. 3. Mäßige Glykogenablagerung.

Niere mikroskopisch. Geringe Nephrose.

Übrige Organe. Ohne krankhaften Befund. Im Harn Gallenfarbstoff.

Anmerkung. Die letzte *van den Bergh*-Reaktion zeigte eine deutliche Vermehrung des Bilirubins im Blut, der Harn enthielt bei der Sektion Gallenfarbstoff. Trotzdem finden sich im Gegensatz zu K 2 keine frischen Nekrosen. Fernerhin keine Anhaltspunkte für zwei getrennte Schübe einer Leberschädigung.

E 6.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt; Läppchenzeichnung deutlich; Lebergewebe dunkelbraun, wohl leicht ikterisch. Keine zentralen oder peripheren Nekrosen, keine Verfettung. Gallengänge o. B. In der Gallenblase sehr dunkle Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.



Abb. 3. Hund E 6. Überwiegende Eiweißkost. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Fehlen einer Reaktion und einer frischen Schädigung. Bei starker Vergrößerung können kleine Zelltrümmer in den zentralen Zonen gefunden werden. (Dosierung 0,03, 0,03, 0,04, 0,04 g; getötet am 3. Tag nach der letzten Injektion.) Vergr. Zeiß Planar-Obj. 3,5 mm; Photookular, Balglänge 45 cm.

Leber mikroskopisch. Nur zuweilen ältere Stadien von Lebernekrosen, herdförmig angeordnet und ausschließlich um Zentralvenen. In solchen Bezirken Trümmer entarteter Leberzellen. Der Rest der Leberläppchen ohne frische Nekrosen (vergl. Abb. 3). Anhäufungen von Histiocyten mit dichtem, dunklem Kern um die Zentralvenen, aber ihre Zahl viel geringer als bei Nr. 5. Bei Silberfärbung nur wenige Herde mit Kollaps um die Zentralvenen; Gitterfasern nicht zusammengefallen und die Netzstruktur gut erhalten (Abb. 4). Bei Sudanfärbung mäßige Verfettung um die Zentralvenen; hier fast nur an den Histiocyten festzustellen. Sternzellen in den Zwischenschichten auch fetthaltig. Leberzellen in den Läppchenrändern nur geringfügig, sehr feintropfig verfettet, ebenso die Gallengangsepithelien. Bei Nilblaufärbung nur wenig blaufärbte Substanz. *Smith-Dietrich*-Reaktion nur schwach positiv. Glykogen in mäßiger Menge, hauptsächlich in den Zwischenschichten. Die zentralen Zonen glykogenfrei.

Diagnose. Älteres Stadium einer centroacinären Nekrose geringen Grades mit Resorption der letzten Reste von nekrotischen Leberzellen. Centroacinäre Verfettung mäßigen Grades. Mäßige Glykogenablagerung.

Niere mikroskopisch. Leicht geschrumpfte Niere mit herdförmiger Anhäufung fibröser Glomeruli und mit interstitieller Sklerose. Größere Zahl der Glomeruli wohl erhalten. Geringe Nephrose. Sehr zahlreiche Zylinder. Geringe Verfettung von Kanälchenepithelien.

Übrige Organe ohne krankhafte Befunde.

Der am Tag vor dem Tode sehr reichlich (+++++) Galle enthaltende Harn, zeigt nur schwach positive (+) Reaktion.

Anmerkung. Das Blutbilirubin war am Tag vor dem Tode deutlich erhöht. Trotzdem keine Zeichen frischer Nekrosen (vgl. Nr. 11), ebenso keine Zeichen einer in zwei Schüben verlaufenden Leberschädigung.

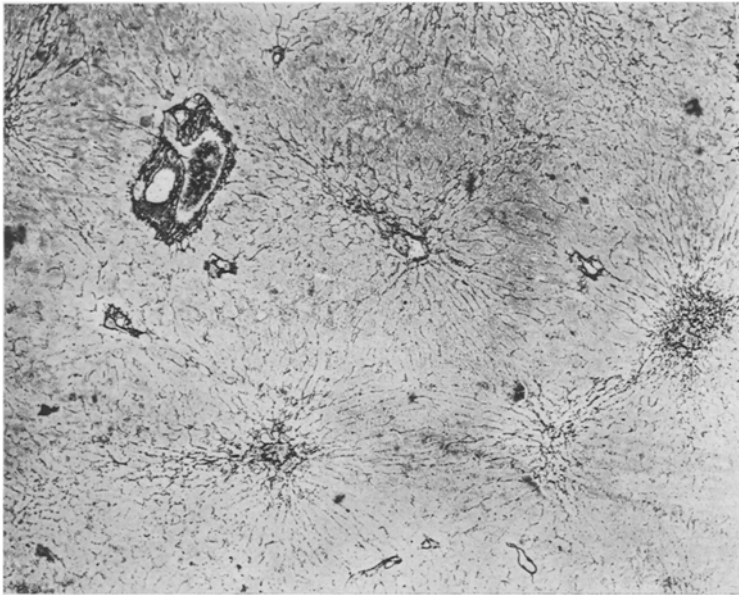


Abb. 4. Hund E 6. Dasselbe. Silberfärbung: kein Kollaps der Gitterfasern. Vergr. Obj. 24 mm Zeiß Apochromat, Photookular, Balglänge 64 cm.

E 7.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt; deutliche Läppchenzeichnung; starke Stauung; Lebergewebe etwas brauner als gewöhnlich; keine zentralen oder peripheren Nekrosen und keine Verfettung. Gallengänge o. B. In der Gallenblase dunkelgoldgelbe Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. In den Zentralvenen starke Blutstauung. Geringe degenerative Veränderungen herdförmig über die ganze Leber verteilt. Diese Bezirke liegen um Zentralvenen herum. Hier leichte Vermehrung von Rund- und Spindelzellen, sowie von anderen histiocytären Elementen. Einige in einer deutlichen netzartigen Struktur. Zwischen diesen Zellen braun pigmentierte Reste älterer entarteter Leberparenchymzellen. Keine frischen Nekrosen. Um die Zentralvenen und gelegentlich in der Intermediärzone freie Räume, aus welchen Leberzellen anscheinend ausgefallen sind. Bei Silberfärbung die Gitterfasern als deutliches unverändertes Netzwerk. Kollaps der Gitterfasern um Zentralvenen herum in geringer

etwas wechselnder Ausbildung entsprechend der ungleichen Verteilung der ausgefallenen Zellbezirke im H.-E.-Schnitt. Im Sudanschnitt zahlreiche Fetttröpfchen in den entarteten und pigmentierten Leberzellresten. Nur sehr wenig Fett in den Histocyten. Die meisten Lipide mit Nilblau blau und nach *Smith-Dietrich* schwarz. Randleberzellen fettfrei. Fast gar kein Glykogen. *Glissonsche Kapsel* unverändert.

Diagnose. Subakutes Stadium einer herdförmig verteilten centroacinären Nekrose geringen Grades. Keine frischen Nekrosen. Kein Glykogen.

Niere mikroskopisch. Geringe Nephrose.

An den übrigen Organen keine krankhaften Veränderungen.

Im Harn keine Galle.

E 8.

Leber makroskopisch. Größe richtig. Oberfläche unregelmäßig gestaltet. Kleine Knoten von Traubengröße springen über die Oberfläche hervor. Auf der Schnittfläche zwei deutlich verschiedene Gewebsarten: größere und kleinere, gut umgrenzte knötchenförmige Bezirke von dem übrigen Gewebe gut abgrenzbar. Diese Bezirke entsprechen den über die Oberfläche hervorragenden Stellen. Ihre Konsistenz entspricht der des normalen Lebergewebes und sie scheinen aus solchen zu bestehen. Sie entsprechen makroskopisch den Pseudoacini menschlicher umgebauter Lebern, nur sind sie größer. Zwischen den Knoten schmälere und breitere Streifen von Lebergewebe, dessen Lappchenbau undeutlich und dessen Konsistenz etwas fester als die der Knoten, aber nicht so fest wie Bindegewebe.

Makroskopische Diagnose. Knotige Hyperplasie der Leber mit Umbau. Ob dieses Bild eine Cirrhose oder den Restzustand einer alten herdförmigen Atrophie darstellt, läßt sich makroskopisch nicht entscheiden. Der Pfortaderkreislauf nicht eingengt. Keine Nekrosen oder gröbere Verfettungen.

Leber mikroskopisch. Die großen umschriebenen, knotenartigen Bezirke bestehen aus ungefähr richtig gebauten Leberzellbalken mit einem zentralen, venenähnlichen Gefäß. Äste der *Glissonschen Kapsel* selten in diesen Knoten. Zahlreiche, mit Fett beladene Leberzellen um die Zentralvenen, aber bei weitem der größere Teil der Leberzellen dicht mit Glykogenkörnern beladen. Das zwischen den Knoten gelegene Lebergewebe in ausgesprochenem Umbau. Reichlich sich durchflechtende Bündel mit einem vermehrten Gehalt an Zellen, deren Natur unsicher ist; die Fasern geringfügig positiv nach *van Gieson* gefärbt. An einigen Stellen der Eindruck einer neuerlichen Vermehrung von Histocyten, ähnlich derjenigen um die Zentralvenen in den übrigen Lebern. Leberzellen direkt um diese zellreichen Zonen reichlich fett-, die Randzellen reichlich glykogenhaltig. Die *Glissonschen Scheiden* unverändert, ohne Zellansammlungen und „Gallengangswucherungen“. Bei Silberfärbung dicke Fasern in den oben erwähnten Bündeln. In den Knoten das Reticulum zart und sehr wenig dichtstehend. Bei Nilblaufärbung viel Lipoid blau gefärbt; bei *Smith-Dietrich*-Reaktion nur in Spuren schwarz gefärbt. Keine Zeichen frischer Nekrosen. Sehr viel Glykogen, besonders in den knotenförmigen Bezirken.

Diagnose. Ausheilungsstadium einer Leberatrophie mit knotenförmiger Hyperplasie (entstanden unabhängig vom Versuch!). Verfettung mäßigen Grades der Leber. Keine frischen Nekrosen.

Nieren mikroskopisch. Geringe Nephrose.

Anmerkung. Wegen dieser, dem Versuch vorhergehenden Lebererkrankung ist dieses Tier zur Beurteilung unserer Fragestellung unbrauchbar. Es ist lehrreich, daß sich keine mesenchymalen Reaktionen oder Nekrosen in den knotenförmigen Bezirken fanden, während einige derartige Veränderungen in den umgebauten Leberteiln anscheinend vorhanden waren. Auch dies zeigt uns, daß die Beziehung der Leberzellen zu der Blutversorgung eine Bedeutung für die Lokalisation der Schädigungen hat.

F 9.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt; Läppchenzeichnung deutlich; Stauung; keine zentrale oder periphere Verfettung oder Nekrose. In der Gallenblase sehr dunkle Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. Stärke der Veränderungen nicht einheitlich. Obgleich sich die geschädigten Bezirke ausgesprochen in den mittleren Läppchenteilen finden, sind sie nur herdförmig, bestehen aus wenig entarteten Leberzellen und zeigen eine geringe Vermehrung der Histiocyten um die Zentralvenen, zuweilen in Form von umschriebenen Anhäufungen um deren Wand herum. Keine frische Nekrosen. Bei Silberfärbung die Gitterfasern völlig unversehrt, nur geringe Zeichen perivenösen Kollapses. In den Histiocyten geringe Mengen von Fett, nur wenig Fett in den entarteten Leberzellen. Sternzellen der Zwischenzone ebenfalls fett-haltig, Randleberzellen fettfrei. Mit Nilblau nur sehr wenig Fett blaufärbt. Die *Smith-Dietrich*-Reaktion zeigt nur Spuren von Schwarzfärbung. Bemerkenswert die Gegenwart sehr zahlreicher Glykogentropfen (++ bis +++), besonders in den intermediären und peripheren Läppchenzonen. An der *Glissonschen* Scheide keine auffallenden Veränderungen.

Diagnose. Älteres Stadium einer geringfügigen herdförmigen, centroacinären Nekrose. Keine frischen Nekrosen. Sehr starke Glykogenablagerung.

Niere mikroskopisch. Mäßig viel Fett in den Kanälchen. Geringe Nephrose. An den übrigen Organen kein krankhafter Befund. Im Harn kein Gallenfarbstoff.

F 10.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt; Läppchenzeichnung deutlich; keine zentralen oder peripheren Nekrosen oder Verfettungen. Gallengänge o. B. In der Gallenblase Galle. Im Duodenum Galle.

Leber mikroskopisch. Entartungsbezirke ausschließlich um Zentralvenen herum. Stellenweise zwei Zonen erkennbar: eine innere ältere und eine äußere jüngere. Jene unmittelbar der Zentralvene anliegend, dichte Haufen von Histiocyten enthaltend. Diese scheiden die Venen entweder ein oder liegen in knotenförmigen Anordnungen auf einer Seite derselben. Außerhalb dieser zellreichen Zone Bezirke mit geringerem Zellgehalt, die aussehen als ob Parenchymzellen verschwunden wären. Diese ähneln den zentralen Zonen in Fall 3 oder Fall 12. Sie zeigen einen Verlust der Leberzellen und letzte Reste derselben in Form kleiner braun pigmentierter Fragmente von Zellbalken und schließlich ein deutliches Netzwerk von Fasern, in welchen eine zellige Wucherung beginnt. An vielen Stellen noch rote Blutzellen verstreut zwischen den Leberzellbruchstücken. An einer Stelle die innere Zone von der äußeren durch dichtere Fibrillen getrennt, welche bei *van Gieson*-Färbung schon die Gegenwart kollagener Fasern zeigen. Bei Silberfärbung die Reticulumfasern um die Zentralvenen plump und dicht zusammenliegend, in der äußeren, zellärmeren Zone noch als feines Netzwerk erkennbar. In einigen Bezirken kleine Anhäufungen von Histiocyten in knotenartiger Form zwischen den übrig gebliebenen Leberzellbalken im Anschluß an die Capillarwandungen. Bei Sudanfärbung etwas Fett in den Histiocyten und den Zellbruchstücken der Mittelschichten. Mit Nilblau häufig blau gefärbt, *Smith-Dietrich*-Reaktion. Glykogen in geringer Menge vorhanden und über den ganzen Schnitt ungleichmäßig verteilt.

Diagnose. Zwei Stadien einer centroacinären Nekrose: erstens ein mehr zentrales und älteres Stadium mit Kollaps des Gerüstwerkes. Zweitens ein subakutes Stadium mit Resten von Leberzellen. Geringe zentrale Verfettung. Wenig Glykogenablagerung.

Niere mikroskopisch. Mäßig viel Fett in den absteigenden Schenkeln der *Henle*-schen Schleife. Geringe Nephrose.

Übrige Organe ohne krankhafte Befunde.

Anmerkung. Dieser Hund und Hund C 2 sind die einzigen, bei denen die mikroskopischen Veränderungen auf zwei getrennte Schübe der Leberschädigung hinweisen.

F 11.

(Dieser Hund erhielt 1 g Chloralose in Blutadern, kurz bevor er durch Cysternenpunktion getötet wurde.)

Leber makroskopisch. Kapsel glatt und leicht braungelb. Konsistenz richtig. Auf der Schnittfläche die Ränder scharf; Läppchenzeichnung deutlich und durch gut abgegrenzte gelbliche zentrale Abschnitte gekennzeichnet. Diese besonders deutlich in den der Gallenblase benachbarten Teilen, wo die Stauung am geringsten ist. Gallengänge o. B. In der Gallenblase Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. Viele frische Nekrosen in den inneren zwei Dritteln der Läppchen. Leberzellbalken ohne richtigen Aufbau und unterbrochen. Leberzellkerne schwach gefärbt, oft ganz verschwunden, so daß Trümmer kernlosen Protoplasmas übrigbleiben. Diese stark mit Eosin gefärbt, häufig fett- und glykogenfreie Bläschen und Körner enthaltend. Zwischen solchen stark nekrotischen Leberzellen die die Capillaren begrenzenden Sternzellen noch unversehrt. Ihre Kerne stark mit Hämatoxylin gefärbt, ihre Protoplasmafortsätze umgreifen die Trümmer. Auf diese Weise der stützende Bau noch gut zu erkennen. An einigen Stellen zahlreiche, außerhalb der Capillaren gelegene, rote Blutzellen zwischen den Protoplasma-Bruchstücken und dem Reticulum (Abb. 7, S. 197). Vielgestaltig-kernige Leukocyten selten. Die Spindelzellen, die Zellen mit unregelmäßig gestaltetem Kern und mit verbundenen Protoplasmafortsätzen sind noch nicht vermehrt (wie bei Hund 12). Sie scheinen die die Capillarwandungen begrenzenden Zellen zu sein, welche durch ihren Gegensatz zu den anliegenden, nekrotischen Leberzellen deutlicher geworden sind. Die Silberfärbung zeigt deutlich, daß das Reticulum selbst unbeschädigt ist und daß es um die Zentralvenen herum zart und nicht kollabiert ist (vgl. Abb. 8, S. 198). Nur hier und da sieht man den Beginn von Kollaps um Protoplasmatrümmer. Bei Sudanfärbung eine mäßige Menge von Fett in den zentralen Bezirken, teils frei, teils in den Protoplasmatrümmern. Jedoch ist die Zone der Nekrose weit ausgedehnter als die verfettete Zone. Bei Nilblaufärbung wenig blaue Lipoid- und bei *Smith-Dietrich*-Färbung eine geringe Menge schwarz gefärbter Substanz. Kein Fett in den peripher gelegenen Leberzellen. Etwas Fett in den Sternzellen. Kein Glykogen in den nekrotischen und erhaltenen Leberzellen. Die Äste der *Glissonschen* Kapsel zeigen keine besonderen Veränderungen, außer an isolierten Stellen, wo sich starke akute Nekrose der anliegenden Leberzellen findet. Diese Nekrosen können als Fortsetzungen nahe gelegener centroacinärer Nekrosen erkannt werden.

Diagnose. Starke akute centroacinäre Nekrose. Keine Zeichen alter Nekrosen. Mäßige Fettablagerung um die zentralen Zonen. Kein Glykogen.

Niere. Völlige hydronephrotische Atrophie der linken Niere. Kompensatorische Hypertrophie der rechten Niere. Diese zeigt nur eine geringe Nephrose. Die Glomeruli sind unverändert.

An den übrigen Organen keine krankhaften Veränderungen. Im Urin Gallenfarbstoff.

F 12.

Leber makroskopisch. Kapsel glatt; deutliche Läppchenzeichnung; mäßige Stauung; Farbe etwas stärker gelb als gewöhnlich, aber nicht ausgesprochen ikterisch. Keine zentralen oder peripheren Verfettungen oder Nekrosen. Schnittfläche etwas gekörnt. Gallengänge o. B. In der Gallenblase helle goldgelbe Galle. Im Duodenum galliger Inhalt.

Leber mikroskopisch. Fast dieselbe Art und Stärke der Veränderungen wie bei Nr. 3 (Abb. 5). Entartungsbezirke fast ausschließlich auf die Läppchenmitten beschränkt, im Stadium der Beseitigung der letzten Reste nekrotischer Leberzelltrümmer. Deutliche Vermehrung von Zellen um die Zentralvenen herum. Die Zellen meist klein, spindelförmig oder vieleckig, mit stark färbbaren Kernen. Nur sehr wenig polymorphkernige Leukocyten. In vielen Bezirken hängen solche Zonen mit ähnlichen der anliegenden Läppchen zusammen und bilden ein Netzwerk sehr zellreicher Züge, welche die verschiedenen zentralen Zonen verbinden. Mäßig ausgedehnte Zonen, welche, besonders am alkoholfixierten Material, außer einem gut erhaltenen Gitterwerk von Capillarwandungen kaum andere Gebilde

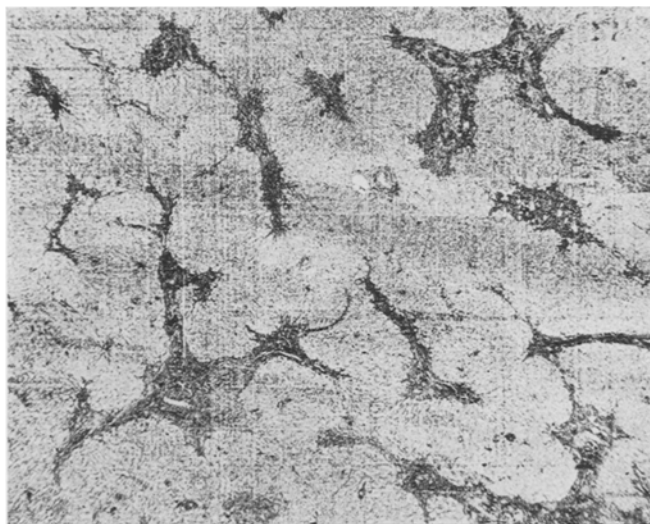


Abb. 5. Hund F 12. Fettfütterung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, dieselbe Vergrößerung wie in Abb. 2. (Dosierung 0,03–0,04 g; getötet am 4. Tag nach der letzten Injektion.) Starke centroacinäre Nekrosen mit Kollaps des Fibrillengitters.

enthalten. Die Capillaren blutleer, erscheinen als syncytiales Netzwerk mesenchymaler, die Bruchstücke entarteter Leberzellen einschließender Zellen. Bei Silberfärbungen die Gitterfasern völlig unverändert; liegen jedoch auffallend dicht zusammen um die Zentralvenen (ausgeprägter Kollaps) (Abb. 6). Die Leberzellen um die Zentralvenen mit zahlreichen Mitosen, aber doppelkernige Leberzellen selten. Der Rest der Leberzellbalken unversehrt. Sudanfärbung zeigt mäßige bis starke Verfettung fast ausschließlich um die zellreichen Zonen herumlegen. Die Fetttropfen meist innerhalb von Histiocyten oder Leberzelltrümmern. Nur sehr feine Tröpfchen in den Randläppchenteilen. Sternzellen hervorspringend, oft fetthaltig. Nilblaufärbung zeigt eine mäßige Menge blau gefärbter Lipoiden. Nach *Smith-Dietrich* nur Spuren von Fett schwarz gefärbt. Glykogen in geringer Menge vorhanden und unregelmäßig über die Acini verteilt. Einige Äste der *Glisson*schen Kapsel zeigen eine Vermehrung von Kernen, aber nur an solchen Stellen, wo Äste der Zentralvene dicht benachbart sind.

Diagnose. Älteres Stadium einer starken centroacinären Nekrose mit fast völliger Beseitigung der nekrotischen Leberzellen. Keine frischen Nekrosen. Mäßige zentrale Verfettung. Geringe Glykogenablagerung.

Niere mikroskopisch. Geringe Nephrose; geringe Fettablagerung in den Epithelien der Kanälchen.

Übrige Organe ohne krankhaften Befund. Im Harn Gallenfarbstoff.

Die van den Bergh-Reaktion.

Craven hat die *van den Bergh*-Reaktion als Indicator dafür benutzt, wann die Hunde getötet werden sollten. Er fand im allgemeinen eine ausgesprochene Übereinstimmung zwischen der mikroskopisch feststellbaren akuten Schädigung und dem Vorhandensein von Serumbilirubin.

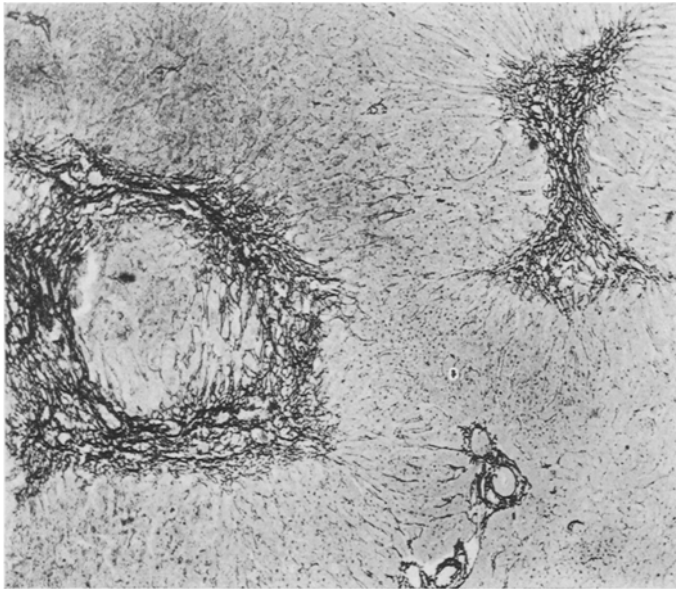


Abb. 6. Hund F 12. Derselbe Versuch. Silberfärbung: dieselbe Vergrößerung wie in Abb. 4.

Jedoch wurde von uns in einigen Fällen eine negative *van den Bergh*-Reaktion gefunden, obwohl ausgedehnte Zerstörung von Lebergewebe stattgefunden hatte. So wurde ein starker Kollaps von Lebergewebe in einem Fall gefunden, wo eine positive Reaktion erst nach der dritten Einspritzung auftrat; der Beginn des Kollapses mußte hier viel länger zurückliegen, als das Ansteigen des Bilirubins. Wir betonen diesen Befund, da ein gleichzeitiger Blick auf unsere Tabellen 1 und 2 bei Hund F 11 wohl eine Übereinstimmung zwischen der Reaktion und dem histologischen Befund bezüglich Ausdehnung und Alter zeigt, während jedoch die Tiere K 2 und K 3 histologisch schwerere Leberschädigungen zeigten, als nach dem Ausfall der Reaktion zu erwarten gewesen wären. Umgekehrt zeigten E 5 und besonders E 6 (welche zwei deutliche und starke Schübe von Serumikterus mit reichlicher Bilirubinausscheidung im Harn gehabt

hatten) histologisch sehr wenige Zeichen alter oder frischer Schädigungen. Die Geringfügigkeit derselben ist besonders bei E 6 auffällig. Deswegen betrachten wir den Serumikterus nicht als einen brauchbaren Indicator dafür, wann die Tiere getötet werden sollten, obwohl sein Verhalten in den entsprechenden Fällen von *Craven* wertvoll war. Somit werden sich die zahlenmäßigen Vergleiche unserer Ergebnisse fast ausschließlich auf die gewebliche Ausdehnung der Lebererkrankung zu stützen haben. Für diese mangelhafte Übereinstimmung zwischen den funktionellen und den anatomischen Befunden können wir keine befriedigende Erklärung geben. Wir konnten keine Hämoglobininurie oder rein toxische Blutzerstörung beobachten, wie das *Mallory* bei Kupfervergiftung sah. (Leider wurde nur die indirekte *van den Bergh*-Reaktion angestellt; wir können deshalb nicht sagen, ob Fälle von rein hämolytischem Ikterus vorlagen.)

Gewebliche Befunde.

Von den fünf Hunden, welche vier Einspritzungen von Salvarsan erhielten (Gesamtmenge 0,14 g pro Kilogramm), wurde einer mit Kohlehydrat gefüttert (K 1), zwei mit Eiweiß (E 5, E 7) und zwei mit Fett (F 9, F 10). Die mit Fett gefütterten Tiere zeigten mäßige (F 10 ++) und geringfügige (F 9 +) Leberschädigungen in einem ziemlich späten Stadium, ohne ausgesprochene frische Nekrosen. Das mit Kohlehydrat gefütterte Tier (K 1) zeigte Veränderungen derselben (+) Stärke. Einer der Eiweißhunde (E 7) zeigte eine eben erkennbare Schädigung und der andere (E 5) eine leichte Schädigung (+).

Von den vier Hunden, welche drei Einspritzungen erhielten — K 2, K 3, K 4 und E 6 — zeigten die Kohlehydrattiere mäßige bis starke (++ bis +++) Schädigung und der Eiweißhund trotz seiner sicher festgestellten Gelbsucht nur geringe Schädigung (+). K 4 hatte eine gleichzeitige Infektion (Glykogen trotzdem ++++ !), welche als verstärkender Faktor betrachtet werden muß.

Drei Hunde erhielten zwei Einspritzungen. F 11 zeigte eine ausgedehnte (+++) Schädigung von rein akutem Typ. F 12 zeigte eine starke Schädigung (+++) des subakuten bis subchronischen Typs. E 8 zeigte eine dem Grade nach nicht feststellbare Schädigung, da hier eine ausgeheilte Leberatrophie vorlag. Es genügt zu sagen, daß in diesem Falle eine merkliche Schädigung in den nicht knotenförmigen Bezirken vorlag.

Wenn man die Befunde nach der Gesamtmenge des eingespritzten Stoffes ordnet, tritt ein Unterschied zwischen den verschiedenen gefütterten Gruppen kaum hervor. Wenn die Ergebnisse jedoch nach der Ernährung der betreffenden Tiere angeordnet werden, wird ein solcher Unterschied deutlicher. Wenn man z. B. die ersten vier Spalten von Tabelle 2 betrachtet, kann man erkennen, daß die Eiweißhunde keine so starken Schädigungen aufweisen. Zwischen der Kohlehydrat- und der Fettgruppe bestehen keine

Tabelle 1. *Verlauf des Versuchs; Zeitliche Übersicht,*

Datum	23. 2.			1. 3.			8. 3.		
Hund	Dosis	B.B.	U.B.	Dosis	B.B.	U.B.	Dosis	B.B.	U.B.
K 1	0,03	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
K 2	—	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
K 3	—	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
K 4	0,03	0	0	0,03	0	0	0,04	Spur	Spur
E 5	0,03	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
E 6	—	0	0	0,03	+	+	0,04	0	0
E 7	0,03	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
E 8	—	0	0	0,03	0	0	0,04	Spur	Spur
F 9	0,03	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
F 10	0,03	0	0	0,03	0	0	0,04	0	0
F 11	—	0	0	0,03	0	0	0,04	0,25	+
F 12	—	0	0	0,03	0	0	0,04	0,40	+

B.B. = Bilirubin im Blut mg/%.

Tabelle 2. *Übersicht der*

Hund	Centroacinäre Nekrose		Mesenchymale Reaktion	Kollaps der Gitterfasern	Glykogengehalt
	frischere	ältere			
K 1	0	++	++	+	++++
K 2	Spur	+	++	+	0
K 3	0	++	+++	+++	+++
K 4 ¹	0	+++	+++	+++	+++
E 5	0	+	+ bis ++	+	++
E 6	0	+	Spur	+	++
E 7	0	+	+	Spur	0
E 8 ²	—	—	—	—	+++
F 9	0	Spur	Spur	Spur	+++
F 10	+	++	++	++	+
F 11	+++	0	+	Spur	0
F 12	0	+++	+++	++	+

+ = gering, ++ = mäßig,

auffallenderen Unterschiede bezüglich Alter, Art und Stärke der Schädigungen. Fetthund 11 bildet eine Ausnahme und zeigt starke Schädigungen vom akuten Typus.

Glykogenuntersuchungen.

Es liegen Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Kostformen (sehr viel Eiweiß, sehr viel Fett, sehr viel Kohlehydrate) auf das Leberglykogen vor. Dabei wurde sowohl mit kurzen (5 Tage), als mit längeren Zeitabschnitten (20—30 Tage) gearbeitet. Sie sind daher

¹ K 4 hatte multiple miliare abscess-ähnliche Schädigungen (trotzdem Glykose +++).

² E 8 hatte Zeichen einer alten, knotig ausgeheilten Leberatrophie. Für quantitative Vergleiche unbrauchbar.

Dosierung, Blutbilirubin, Galleausscheidung im Urin usw.

11./12. 3.	15. 3.			Getötet, Tage nach der letzten Injektion	Gewichts- zunahme	Gesamtdosis g/kg
	Dosis	B.B.	U.B.			
—	0,04	Spur	Spur	3	+	0,14
—	0,04	Spur	+	3	+	0,11
—	0,04	Spur	+	3	+	0,11
getötet	—	—	—	4	+	0,10
—	0,04	0,17	+	3	+	0,14
—	0,04	0,26	+	3	+	0,11
—	0,04	0	0	3	+	0,14
getötet	—	—	—	4	+	0,07
—	0,04	0,19	Spur	3	+	0,14
—	0,04	0	—	3	+	0,14
getötet	—	—	—	3	+	0,07
getötet	—	—	—	4	+	0,07

U.B. = Gallenfarbstoff im Urin.

histologischen Befunde.

Centroacinäre Verfettung			Periphere Verfettung	Veränderung der Glissonschen Kapsel	Veränderung der Sternzellen	
Sudan	Nilblau	S. D.			Schwellung	Verfettung
++	++	0	+	0	0	0
++	++	0	++	0	0	++
++	Spur	0	0	0	0	+
+	+	+	0	+	+	0
++	+	++	0	0	+	+
++	Spur	+	+	0	0	+
++	++	++	0	0	0	0
++	++	Spur	0	0	0	+
++	Spur	Spur	0	0	0	+
+	+	0	0	0	0	0
++	+	++	0	+	+	+
+++	++	Spur	+	+	+	+

+++ = stark, ++++ = sehr stark.

besonders wichtig im Zusammenhang mit den kurzfristigen Versuchen von *Davis* und *Whipple*, *Graham*, *Simmonds*, *Opie* und *Alford*, *Fischler* und mit den kürzer- und längerfristigen Versuchen von *Moisie* und *Smith*, *Craven*, sowie unseren eigenen Untersuchungen. Wir verweisen auf *Junkersdorf* und seine Mitarbeiter („Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß unphysiologischer Ernährung auf die Organzusammensetzung und auf das Stoffwechselgeschehen“). Zusammen mit *Witsch* zeigte er, daß der Glykogengehalt der Leber mit der Dauer der einseitigen kohlehydratreichen Ernährung wechselte. So schwankte das Leberglykogen eines normalen Hundes vom Normalwert von etwa 6% bis zu 12% am 4. Tag der neuen Kost, 14% am 8. Tag, 11% am 10. Tag und fiel dann auf 9% am 20.—30. Tag. Während der ersten 10 Tage

des Fütterungsversuches konnten kurze Zeiten mit erniedrigtem Blutzuckerspiegel als einfache Folge dieser Ernährung beobachtet werden. So bemerkenswert an und für sich solche Schwankungen sind, so haben sie wenig Bedeutung für die vorliegende Frage der kohlehydratreichen Kost, da zu keinem Zeitpunkt während dieses Fütterungsversuches das Leberglykogen unter dem Normalwert von 6% gefunden wurde; eine ausreichende Speicherung fand immer statt. Drei unserer kohlehydratreichen Hunde (K 1, K 3, K 4) zeigten histologisch sehr große Mengen von Glykogen.

Pflüger (1907) fand, daß das Leberglykogen nach sehr reichlicher Fettfütterung sehr stark sank. *Bickenbach* und *Junkersdorf* (1926) zeigten, daß in einem fünftägigen Zeitabschnitte die Glykogenwerte sogar bis auf 0,028% fielen. Die Phloridzinstudien zeigten, daß Zucker im Urin nach reiner Fett-nahrung erscheinen kann (Fett \rightarrow Kohlehydrat), doch ist der wirkliche Aufbau von Leberglykogen als Folge einer einfachen Fettfütterung sicher nicht von einer reichlichen Speicherung dieses Stoffs in der Leber begleitet. In unseren Versuchen wurde nach dem Vorbild von *Craven* der Fettkost 25% Fleisch zugesetzt und die Gesamtzufuhr war nicht beschränkt. Dies erklärt wahrscheinlich den Befund von sogar beträchtlichen Mengen von Glykogen bei einem unserer Fethunde (F 9). Bei Beurteilung der Wirkung einer Glykogenspeicherung auf parenchymatöse Leberschädigungen hat dieser Faktor den Vergleich zwischen unserer Fettkost und unserer Kohlehydratkost erschwert. Jedoch zeigt sich, daß sogar bei den fettreich gefütterten Hunden (F 10, F 11, F 12) — bei einer Kost, für welche *Craven* eine größere Schutzwirkung fand als wir — eine gewisse Menge von Glykogen nicht gegen unsere großen Gaben von Salvarsan schützen konnte.

Pflüger und *Junkersdorf* (1910) zeigten, daß eine Kost von Fleisch allein bei Verabreichung an einen hungrigen Hund eine Speicherung von Glykogen in der Leber in einer Menge von 6% (Normalwert) bewirkte. Wenn aber diese Kost einem Tier gegeben wurde, welches schon einen großen Vorrat von Glykogen hatte (d. h. welches eine kohlehydratreiche Ernährung + genügend Eiweiß zur Deckung des Mindestbedarfs erhalten hatte), wurde ein Sinken des Leberglykogens von 11 auf 3% am dritten Tag nach dem Kostwechsel beobachtet. Deshalb betonten sie die Bedeutung eines plötzlichen „unphysiologischen“ Wechsels im Eiweißgehalt der Nahrung. Die eiweißreiche Kost war bei unseren Tieren in den meisten Fällen von einer bedeutenden, autoptisch nachgewiesenen Speicherung von Glykogen begleitet (E 5, E 6, E 8).

Wir sind nicht imstande, das fast völlige Fehlen von Glykogen bei K 2 und E 7 zu erklären. Das Fehlen des Glykogens bei F 11 erklärt sich durch die bekannte Beobachtung, daß dasselbe bei der akuten Salvarsannekrose verschwindet.

Das gewebliche Bild der Salvarsanhepatose.

Die vorliegenden Versuche gaben uns Gelegenheit, die feineren histologischen Veränderungen bei der Salvarsanhepatose zu untersuchen. Die Befunde bei F 11 waren besonders lehrreich. Die Nekrose war immer fast rein in der Läppchenmitte.

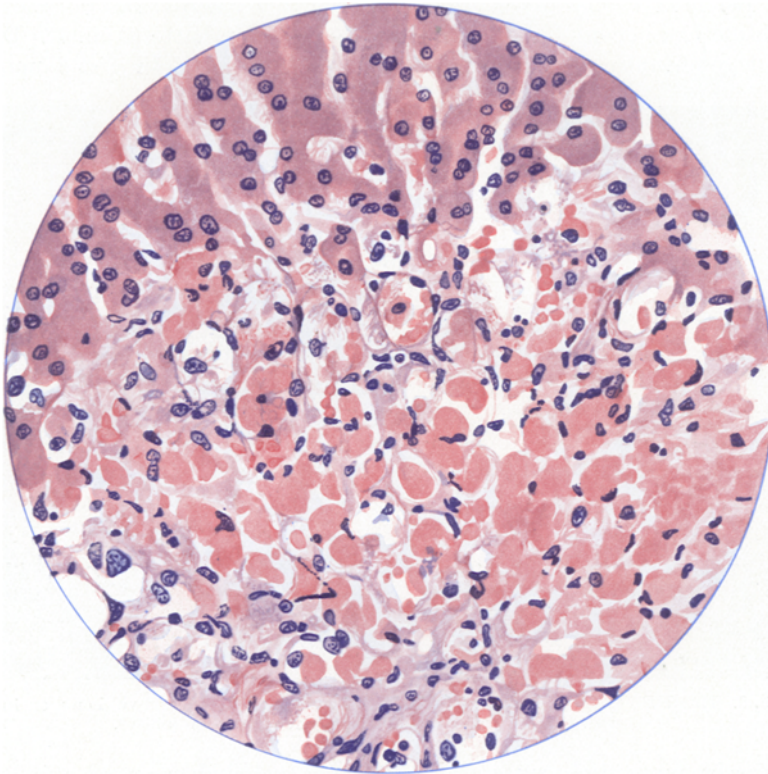


Abb. 7. Hund F 11. (Farbige Abbildung.) Hämatoxylin-Eosin-Färbung (starke Vergrößerung) akute und massive Nekrose um die Zentralvenen. Man beachte das Fehlen von Nekrose von nichtparenchymatösen Zellen ferner die Anwesenheit von Erythrocyten, welche frei zwischen Leberzellen und dem Gerüst liegen! (Dosierung 0,03—0,04 g; getötet am 3. Tag nach der letzten Injektion.)

An den Rändern gelegene Nekrosen trafen wir nur stellenweise an und dann umgaben sie nicht die ganze *Glissonsche* Kapsel, wie das bei den Zentralvenen der Fall war. Wir konnten in einigen Fällen beobachten, daß solche einseitig neben der *Glissonschen* Kapsel gelegenen Nekrosen unmittelbar mit einer Nekrose um eine benachbarte Zentralvene in Zusammenhang standen. Dieser Befund bringt vielleicht die periphere Lage einiger solcher Nekroseherde dem Verständnis näher. Beim Studium der normalen Anatomie des Leberläppchens ist eine „bivenöse“ Blutversorgung an gewissen Stellen beschrieben worden,

wo eine Verbindung zwischen einer Zentralvene und einem Pfortaderast vorliegt. Unsere Beobachtung würde mit einer solchen Anschauung in Einklang stehen und die anatomische Lage einer solchen Verbindung würde die neben der *Glissonschen* Kapsel gelegenen Veränderungen in einer Leber mit sonst nur zentroazinären Nekrosen erklären.

Bei F 11 beobachteten wir ferner, daß die Nekrose fast ausschließlich die Epithelien — die Leberzellen — betroffen hatte (Abb. 7). Diese sind geschwollen, ihr Leib färbt sich stärker mit Eosin, ist homogen

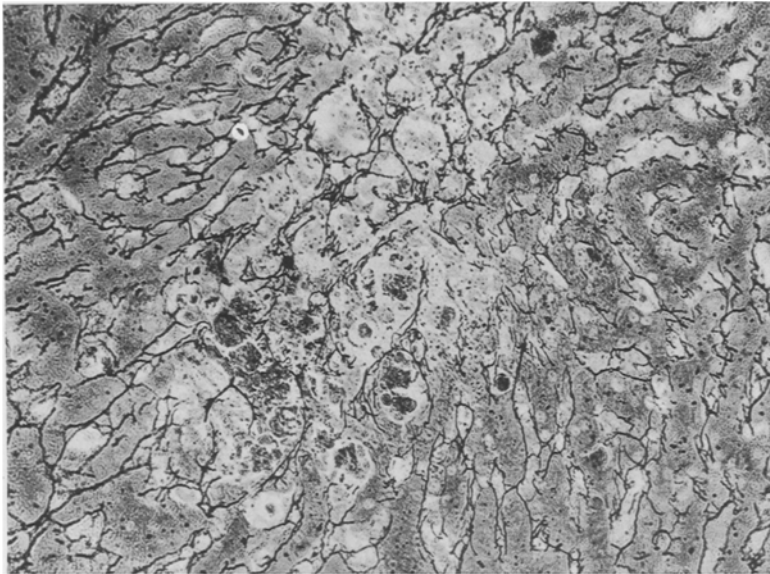


Abb. 8. Hund F 11. Silberfärbung (starke Vergrößerung): Gitterfasern vollkommen intakt und in den nekrotischen Bezirken noch nicht kollabiert.

geworden und enthält zuweilen Fett. Dieser kann neben einer Rotfärbung mit Sudan eine Blaufärbung mit Nilblau und einen schwarzen Farbton nach *Smith-Dietrich* geben. Die Nekrose überwiegt über die Verfettung; diese ist hauptsächlich in den mittleren Teilen vorhanden, während jene sich weiter nach peripher in die intermediären Zonen erstreckt. Die Leberzellbalken haben ihren Zusammenhang und ihren regelmäßigen strahligen Aufbau verloren. Glykogen ist in den Zellen nicht vorhanden. Trotz diesen ausgedehnten Leberzellveränderungen ist das nichtepitheliale Stützgerüst der Leber ganz unversehrt. Dies zeigt sich besonders deutlich bei Silberfärbungen, bei welchen die Gitterfasern völlig erhalten und die Hüllen der Leberzellbalken gut zu erkennen sind. Sogar die feinen Seitenäste des Reticulums um die Zentralvenen herum, welche schmale Einfassungen der Capillarwände bilden, sind unversehrt und nicht zusammengefallen (Abb. 8). Dies ist noch auffallender in den

in absolutem Alkohol fixierten Präparaten. Hier erscheinen die unversehrten Läppchenrandteile zusammengezogen und geschrumpft und die nekrotischen mittleren Abschnitte in die Länge gezogen. In solchen Schnitten zeigt das so erzeugte Kunstprodukt besonders eindrucksvoll, daß die mesenchymalen Zellen unversehrt in einem syncytialen Netzwerk zusammenhängen (dies ist besonders gut im zusammengefallenen Bezirk bei K 1 zu sehen).

In Fällen, wo die Schädigung weiter fortgeschritten ist und die Leberzellen ausgefallen sind, erweisen sich die Gitterfasern immer noch als unversehrt, sind näher zusammengedrückt und ihr Maschenwerk zusammengefallen. Ihre Seitenäste (Hülsen der capillären Querverbindungen) sind durch Zusammenlegen von Fasern verodet.

Die Randleberzellen enthielten nicht regelmäßig Fett und in den nekrotischen Bezirken waren die Nekrosen, wenn überhaupt, nur mit geringen Fettmengen vergesellschaftet.

Daß frühzeitig Risse in den Capillarwandungen entstehen, kann aus dem häufigen Übertritt von roten Blutkörperchen zwischen Reticulumfasern und Leberzellen in jüngeren und älteren Nekrosen geschlossen werden. Zellwucherungen aus dem mesenchymalen Anteil des Leberparenchyms treten in länger bestehenden Fällen auf (Hund F 12): zahlreiche oxydase-negative Zellen (also nicht vielgestaltig kernige Leukozyten) mit langen Protoplasmafortsätzen findet man gewuchert. Die meisten dieser Zellen liegen den Wandungen der Zentralvenen und der Capillaren unmittelbar an, doch sind auch einige als kleine Knötchen oder granulomartige Anhäufungen weit in der Zwischenzone aufzufinden. Solche mesenchymale Zellen enthalten oft Fett. *Van Gieson*-Färbung läßt keine nennenswerte Faserbildung erkennen. Wir begegneten nicht den „cirrhotischen“ Bildern, welche von *Moisie* und *Smith* nach Chloroformvergiftung in der Leber von Ratten bei fettreicher Fütterung beschrieben wurden. „Gallengangswucherungen“ wurden nicht beobachtet. Mitosen fanden wir oft in den an die Nekroseherde angrenzenden Leberzellen.

Aus dieser Beschreibung ersieht man, daß die *Leberzellen* derjenige Teil sind, welcher bei der Salvarsanvergiftung primär betroffen wird und daß die Veränderungen degenerativer Natur sind und bis zur Nekrose führen. Die Salvarsanschädigung ist deshalb eine „Hepatosé“ im Sinne von *Roessle*. Die entzündliche Reaktion des Mesenchyms ist eine sekundäre Erscheinung und daher sollte der Ausdruck „Salvarsanhepatitis“ fallen gelassen werden.

Zusammenfassung.

Eine Durchsicht eines Teils des Schrifttums über den Kohlehydratschutz der Leber gegen Schädigungen gibt genügend Anhaltspunkte zugunsten der Anschauung, daß ein hoher Glykogenegehalt der Leber

ihre Widerstandsfähigkeit gegen *verschiedenartige*, das Parenchym schädigende Stoffe (Phosphor, Chloroform, Phloridzin, Eiweißabbauprodukte, artfremdes Eiweiß usw.) erhöht. Einzig in *Cravens* Versuchen machte eine an Kohlehydraten reiche Kost die Leber empfindlicher gegen Schädigungen. In seinen Versuchen wurde alkalisches Salvarsan verwendet und es wurde gefunden, daß eine fettreiche Ernährung die Leber eines Hundes gegen eine Gabe von 0,03 g pro Kilogramm Körpergewicht schützen kann; daß eine eiweißreiche Ernährung eine kaum merkbare Schutzwirkung entfaltete; daß aber eine deutliche Neigung zu Nekrosen auftrat, wenn eine kohlehydratreiche Kost gegeben wurde. Eine Erklärung für diese von anderer Seite nie bestätigten Ergebnisse wurde nicht gegeben.

Wir wiederholten wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung diese Untersuchungen mit nur geringen Abänderungen. Wir hatten uns zu einer hohen Dosierung entschlossen (0,04 mg anstatt 0,02 oder 0,03; wir betonten außerdem, daß *Cravens* und unsere Gaben das Drei- bis Vierfache der beim Menschen gegebenen Höchstmenge darstellen), weil sich unsere Hunde als zu unempfindlich gegen die niedrigere Gabe gezeigt hatten, wenn die *van den Berghsche* Reaktion als Maßstab für den Grad der Schädigung angesehen wurde. Wir fanden, daß die mit Fleisch gefütterten Hunde geringere Veränderungen zeigten als die übrigen. Wir bestätigten seine Befunde einer erhöhten Empfindlichkeit bei kohlehydratreicher Kost und konnten zeigen, daß dies sogar der Fall war, wenn histologisch in der Leber große Mengen von Glykogen gefunden wurden. Ganz im Gegensatz zu *Cravens* Beobachtungen zeigten unsere mit Fett gefütterten Hunde eine ebenso große Empfindlichkeit gegenüber dem Gift, wie die kohlehydratreich ernährten. Da die mit Fett gefütterten Hunde zunahmen, kann die Erklärung für diese Unstimmigkeit vielleicht in unserer Technik liegen: wir nahmen nämlich eine etwas höhere Menge und überschritten so denjenigen Bezirk, innerhalb dessen feinere Unterschiede in der Empfindlichkeit zutage treten. Jedoch zeigen die eiweißreich gefütterten Hunde eine gewisse — wenn auch nicht vollständige — Toleranz, wenn die geweblichen Befunde als Grundlage eines gradmäßigen Vergleichs genommen werden. Wir können uns nicht erklären, warum diese glykogenreichen Lebern einen Unterschied in der Widerstandsfähigkeit gegenüber alkalischem Salvarsan auf der einen und sonstigen leberschädigenden Stoffe auf der anderen Seite zeigen.

Ergebnisse.

1. Hunde sind bei einer an Kohlehydraten reichen Ernährung einer Leberschädigung leicht zugänglich, wenn alkalisches Salvarsan in Mengen von 0,03—0,04 g pro Kilogramm Körpergewicht intravenös gegeben wird.

2. Hunde sind bei einem aus drei Viertel Fett und einem Viertel magerem Fleisch bestehenden Nahrungsgemisch außerordentlich empfindlich gegenüber dieser Substanz.

3. Hunde zeigen bei einer reinen Fleischnahrung (eiweißreich) die geringste Empfindlichkeit gegenüber dem Mittel.

4. Keine Erklärung kann für folgende unterschiedliche Wirkung einer kohlehydratreichen Kost gegeben werden: nämlich, daß sie gegen verschiedene notorische Lebergifte schützend wirkt, während sie diese Schutzkraft gegenüber Salvarsan nicht entfaltet.

5. Die *van den Berghsche* Reaktion erwies sich nicht als ausreichender Maßstab für die Beurteilung der Stärke der histologisch gefundenen Leberschädigungen.

6. Es muß betont werden, daß das Wesen der Leberschädigung nach Verabreichung toxischer Gaben von alkalischem Salvarsan in einer primären epithelialen hepatocellulären Schädigung liegt: Reine Hepatosis. Die mesenchymale Reaktion ist sekundär.

Schrifttum.

Bailey, C. V. and *A. Mackay*: Toxic Jaundice in Patients under Antisyphilitic Treatment. Arch. int. Med. **25**, 628 (1920). — *Beddard*: A Suggestion for the Treatment of Delayed chloroform Poisoning. Lancet **1**, 782 (1908). — *Bickenbach, W.* u. *P. Junkersdorf*: I. Versuche mit einseitiger Fettzufuhr. Arch. f. exper. Path. **132**, 129 (1928). — *v. Brackel*: Zitiert nach *Fischler*, S. 177. — *Craven, E. B.*: The Importance of Diet in Preventing Acute Yellow Atrophy During Arsphenamine Treatment. Bull. Hopkins Hosp. **48**, 131 (1931). — *Davis, N. C.* and *C. H. Whipple*: The Influence of Fasting and Various Diets on the Liver Injury Effected by Chloroform Anaesthesia. Arch. int. Med. **23**, 612. — Rapid Construction of Liver Cell Protein on a Strict Carbohydrate Diet Contrasted with Fasting. Arch. int. Med. **23**, 689. — Liver Regeneration Following Chloroform Injury as Influenced by Various Diets. Arch. int. Med. **23**, 711. — *Fischler, F.*: Physiologie und Pathologie der Leber, S. 175—178. Berlin 1925. — *Fischler, F.* u. *Hjarré*: Über experimentelle zentrale Läppchennekrose der Leber. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels und zur Aufklärung des Narkose-Spättdodes. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, H. 5, 663 (1928). — *Graham, E. A.*: The Resistance of Pups to late Chloroform Poisoning in its Relation to Liver Glykogen. J. of exper. Med. **21**, 185 (1915). — Sodium Carbonate in Chloroform Poisoning. Arch. int. Med. **25**, 582 (1920). — *Hooper, C. N.*, *A. C. Knolls* and *K. D. Wright*: Quantitative path. Studies with Arsenic compounds. Hygienic Labor. Bull., Mai 1921, Nr 128. — *Jobling, S. W.*, *A. H. Eggstein* and *W. Petersen*: J. of exper. Med. **22**, 707 (1915). — *Junkersdorf, P.*: Beitrag zur Physiologie der Leber, 4. Mitteilung. Das Verhalten der Leber bei Eiweißfütterung nach vorausgegangener Glykogenmast. Pflügers Arch. **192**, 305 (1921). — *Junkersdorf, P.* und *Witsch, K.*: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß unphysiologischer Ernährung auf die Organzusammensetzung und das Stoffwechselgeschehen. II. Mitteilung: Glykogenmastversuche. Arch. f. exper. Path. **145**, 171 (1929). — *Knake, E.*: Die Behandlung der Lebererkrankungen mit Insulin und Traubenzucker unter Berücksichtigung des Kindesalters. Z. Kinderheilk. **47**, 502—516 (1929). — *Kolmer, I. A.*:

Chemotherapy with special Reference to Treatment of Syphilis. Philadelphia: W. B. Saunders 1926. — *Lake*: Amer. J. Syph. **5**, 96 (1921). — *Mallory, F. B.* and *F. Parker*: Experimental. Copper Poisoning. Amer. J. Path. **7**, 354 (1931). — *Moisie, T. S.* and *A. H. Smith*: Diet and Tissue Growth. The Regeneration of Liver Tissue on Various Adequate Diets. J. of exper. Med. **40**, 13 (1924). — *Opie, E. L.* and *L. B. Alford*: Influence of Diet upon Necroses Caused by Hepatic and Renal Poisons. J. exper. Med. **21**, 1, 21 (1915). — *Rettig, H.*: Zur Frage des toxogenen Eiweißzerfalls bei der Phosphorvergiftung. Arch. f. exper. Path. **76**, 345 (1914). — *Richter, P. F.*: Über Insulin-Behandlung heparthargischer Zustände. Med. Klin. **1924**, Nr. 40, 1381. — *Roger, H.*: Importance et Signification de la Glycogénie hépatique. Presse méd. **1**, 145 (1922). — *Rosenfeld, G.*: Zitiert nach *Fischler F.*, S. 90. — Fettbildung. Erg. Physiol. **12**, 50 (1903). — *Roessle*: Hepatose und Hepatitis. Schweiz Med. Wschr. **1929**, Nr. 1. — *Simmonds, J. P.*: Effect of Feeding Sugar upon the Esterase Content of the Blood Serum and Organs in Phosphorus Poisoning. J. of exper. Med. **28**, 663 (1918). — Mechanism of the Protective Action of Carbohydrate Diet in Phosphorous and Chloroform Poisoning. Arch. int. Med. **23**, 362 (1919). (Ausführliches Literaturverzeichnis.) — *Umber, F.*: Erkrankungen der Leber usw. Handbuch der inneren Medizin, herausgegeben von *v. Bergmann* u. *Stæhelin*, Bd. 3, 2. Teil, S. 90. Berlin 1926. — Parenchymschutztherapie bei Leberkranken. Med. Klinik **1929**, Nr 41, 578.
