

Peritoneale Resorption mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung auf die Leber und die Resorptionswege zur Leber.

Von

Edmund G. Laird, Baltimore.

Mit 1 Abbildung im Text.

(*Eingegangen am 1. Juli 1933.*)

Das umfangreiche Gebiet der peritonealen Resorption ist sehr eingehend bearbeitet worden. Wenige Forschungsgebiete haben mehr gegensätzliche Meinungen ergeben als das Gebiet der peritonealen Resorption.

Die vorliegende Arbeit soll keine umfassende Erörterung sein, sondern soll sich darauf beschränken, die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Leber zu prüfen, wenn sie peritoneal eingespritzt werden, und die Wege, auf denen sie in die Leber gelangen, aufzuweisen.

Es ist schon ziemlich gründlich untersucht worden, welche Substanzen auf dem Lymphwege, und welche auf dem Blutwege resorbiert werden. Weniger aber ist untersucht worden, welchen Anteil die verschiedenen Regionen des Peritoneums und die inneren Organe bei dieser Resorption haben. Die erste Frage, die wir hier zu erörtern haben, ist, ob die Auskleidung des Peritoneums Endothel oder Epithel ist, und ob die Substanzen von der Bauchhöhle aus durch wirkliche Stomata, durch die Zellen selbst, durch die Zellzwischenräume, oder durch freie Phagozytenzellen in die Blut- oder Lymphbahn gelangen.

v. Recklinghausen vertrat die Lehre von der Resorption durch Stomata. Gegensätzlicher Meinung waren *Kolossow*, *MacCallum*, *Cunningham* u. a. m. Die Natur und die gegensätzlichen Beziehungen der Bindegewebzellen des Peritoneums, des Netzes und der serösen Exsudate sind eine fruchtbare Quelle der Erörterungen gewesen. Bis um 1895 wurde das Peritoneum als ein Teil des lymphatischen Systems angesehen, als *Heidenhain* zeigte, daß Lösungen von krystalloiden Substanzen fast ausschließlich von den Blutgefäßen absorbiert werden. In der Folge bestätigten zahlreiche Autoren wie *Starling*, *Tubby*, *Leathes*, *Cohnstein*, *Hamburger*, *Mendel* u. a. diese Beobachtungen; sie wurden aber von *Adler* und *Meltzer*, und *Nakashima* angezweifelt.

Später stellte sich heraus, daß die Absorption nicht so einfach vor sich geht, sondern daß andere Bedingungen wie Osmose und Diffusion, Blutdruck, chemische und physikalische Eigenschaften der Substanzen, Körperhaltung und äußere Einflüsse eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Diejenigen, die sich eingehender mit diesen Fragen beschäftigen wollen, seien auf die ausgezeichnete Zusammenfassung des Gebietes bis zum Jahre 1925 von *R. S. Cunningham*⁷, die mehr chirurgischen Arbeiten von *Rud. Klapp*²¹ und *Frederick*¹⁰, und auf die mehr anatomischen Forschungen über die Absorption von feinverteilten Substanzen von *Higgins* und *Graham*¹⁶ und *Brown*⁴ verwiesen.

Die folgende Zusammenfassung der hauptsächlichsten Ansichten über die peritoneale Resorption gebe ich, weil es im deutschen Schrifttum keine solche gibt und in der Hoffnung, daß einige meiner eigenen weiter unten beschriebenen Versuche verständlicher werden.

MacCallum behauptet, daß Flüssigkeiten wie auch feinverteilte Substanzen durch die Öffnungen zwischen den Serosadeckzellen in die Lymphbahnen eintreten, während *Cunningham* glaubt, daß sie durch das Zellplasma selbst hindurchgehen kraft der vitalen Aktivität dieser Zellen.

Cunningham, *Sabin* und *Doan* haben die spezifische Natur der Serosazellen bewiesen und ihren Mangel an phagocytierender Kraft betont im Vergleich zu den phagocytierenden Zellen der Gewebe, des Blutes und der Exsudate. Nach ihrer Meinung erzeugen Serosazellen auch nur Serosazellen.

Heidenhain, *Leathes*, *Orlow* und *Cohnstein*, die mit flüssigen Massen, *Hamburger*, der mit Flüssigkeiten von verschiedenem osmotischem Druck, und *Starling* und *Tubby*, die mit Farbstoffen arbeiteten, kommen alle zu dem gleichen Schluß, daß wässrige Lösungen aus der Bauchhöhle auf dem Wege der Blutbahn aufgesaugt werden. *Dandy* und *Rountree*, ebenso *Shipley* und *Cunningham* haben mit Phenolsulphonaphthalein, Eisenammoniumcitrat und Ferrocyankalium weiterhin gezeigt, daß echte Lösungen direkt in die Blutgefäße eintreten und daß der Anteil des Lymphweges zu vernachlässigen ist. Dieses bestreit *Meltzer* (1896), der Indigo-carmine, Methylenblau, Strychnin und Kaliumferrocyanid benutzte. 1913 bestätigten es ihrerseits *Danielsen* und 1924 *Okuneff*, der Trypanblau zur gleichen Zeit oder früher in der Lymphe als im Blute sah, die Erscheinungszeit im Blut war durch die Unterbindung der Lymphgefäße 8—9 Minuten hinausgeschoben.

Mendel ahmte die Versuche von *Starling* und *Tubby* nach, indem er seine Versuche nach den Kritiken von *Meltzer* und *Adler* einrichtete und Indigocarmine anwendete, auch er kommt zu denselben Ergebnissen. Andere Forscher untersuchten physikalisch-chemische Vorgänge (Kolloide). *Bolton*³ fand, daß, obwohl gewisse kolloidale Farbstoffe wie Kongorot und Kongoblau direkt von den Blutgefäßen absorbiert werden, isotonische Lösungen sowie Blut, Lymphe und Serum vollständig auf lymphatischen Wegen resorbiert werden. *Leathes* und *Starling* kamen zu ähnlichen Schlüssen hinsichtlich der Pleurenhöhlen. *Nothnagel*²⁴ betonte die langsame Resorption solcher isotonischen Lösungen. *Fleischer* und *Loeb* schlossen aus ihren Untersuchungen über die Körperflüssigkeiten im allgemeinen, daß die peritoneale Resorption mehr oder weniger abhängig vom osmotischen Druck des Blutes ist. *Cohnstein* (1895) hielt den Vorgang der peritonealen Resorption für eine Sache des osmotischen Gleichgewichts, indem das Gleichgewicht zugunsten der Resorption ins Blut verschoben wurde durch kolloides Material, welches in der serösen Höhle fehlt, im Blut aber vorhanden ist. Aber er vermag nicht die Tatsache zu erklären, daß das Serum selbst leicht von der Bauchhöhle absorbiert wird. Das Wesen der Resorption im Darme und der peritonealen Resorption sowie ihre Unterschiede werden von *Cohnheim*⁶ hervorgehoben. Dieser Unterschied besteht in der Tatsache, daß nicht die serösen Höhlen, aber das intestinale Epithel für seröse Flüssigkeiten permeabel sind.

Im Verfolg seiner Untersuchungen über peritoneale Absorption mit dem kolloiden Trypanblau fand *Okuneff*²⁶, daß die Erhöhung der Konzentration und demzufolge des osmotischen Druckes dieser Substanz eine Verzögerung der Resorption hervorruft, wobei er die Beobachtungen von *Hara*¹⁵ bestätigte. Er stimmt ferner mit *M. Fischer*⁹ darin überein, daß Säuren und Basen die peritoneale Absorption verzögern. *Pohle* (1921) (zitiert nach *Okuneff*) zeigte, daß saure und basische Farbstoffe gut resorbiert werden in saurem bzw. basischem Milieu, aber schlecht bei umgekehrten Verhältnissen. *Hara* und *Putnam* haben sich ebenfalls mit diesen Fragen beschäftigt, der eine benutzte Fluorescin und der andere verschiedene krystalloide und kolloide Substanzen.

Die Hauptmeinung derjenigen Forscher, die sich mit der Osmose als einem Faktor der peritonealen Absorption beschäftigt haben, geht dahin, daß in den Zellen außer den Grundsätzen der reinen Osmose eine vitale Eigenschaft vorhanden zu sein scheint, welche an der Regulierung der Resorption teilnimmt. Eine weitere Bedingung bringt *Putnam* mit der Annahme einer kolloidalen, unbekannten Substanz hinein, welche in der peritonealen Flüssigkeit vorhanden sein soll. Andere nehmen weitere Kolloide im Blute an, welche nicht in die serösen Höhlen eintreten können. Aber angesichts der Tatsache, daß Blut leicht aus der Bauchhöhle resorbiert wird, scheint dieses wenig einleuchtend und wir sind gezwungen, wieder den alten Standpunkt einzunehmen, den serosalen Membranen eine „vitale Aktivität“ zuzuschreiben, um alle diese Tatsachen erklären zu können.

Das Verhalten des Peritoneums gegenüber Proteinen und ihren Abbauprodukten ist ebenso untersucht worden. Bei der Nachprüfung, ob *Messerlis* Befunde bei der Darmresorption auch für das Peritoneum zuträfen, fand *Kjöllerstadt*²⁰, daß im Gegensatz zur Intestinalresorption die niedrigen Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe (Aminosäuren usw.) in viel größerer Ausdehnung resorbiert werden als die höheren Endprodukte, und daß die Blutcapillaren den wesentlichsten Anteil an dieser Resorption haben.

Von *v. Recklinghausen* und *MacCallum* an bis zur Gegenwart haben sich unzählige Autoren mit der Resorption feinverteilter Substanz durch das Bauchfell beschäftigt. Ohne die Frage aufzurollen, ob die Partikelchen mehr durch peritoneale Stomata, durch Zwischenräume, oder durch die Zellen selbst durchtreten, muß man dennoch zugeben, daß die Partikelchen auf dem Lymphwege resorbiert werden können. Jedoch sahen *Shipley* und *Cunningham*^{33, 34}, daß sehr feine Partikelchen das Mesothelium des Omentums und das Capillarenendothel durchdringen und dann in die Blutbahn eintreten. Eine ausgezeichnete Erörterung dieses Gegenstandes mit anatomischen Illustrationen findet sich in der Arbeit von *Higgins* und *Graham*¹⁶. *Sabin*, *Cunningham* und *Doan* haben ausgedehnte Untersuchungen mit Vitalfärbungen durchgeführt. *Brown* untersuchte und verglich die Wege des kolloidalen Silbers bei der peritonealen Resorption an Ratten, Katzen und Hunden.

Andere Eigentümlichkeiten der peritonealen Resorption, die ein besonderes Interesse für die Chirurgie bedeuten, haben zahlreiche Bearbeiter gefunden. *Schnitzler* und *Ewald*³² benutzten Kaliumjodid und gaben an, daß sowohl gleichzeitige wie nachfolgende Injektionen von Bakterien, Bakterientoxinen und Proteinen die Absorption verzögerten. Ihnen widersprachen *Clairmont* und *Haberer*⁵, dieselbe Substanz aber eine andere Technik anwendend. *Klapp*²¹ führte den Milchzucker als neue Substanz für experimentelle Arbeiten am Peritoneum ein, er wird fast quantitativ durch die Nieren ausgeschieden. Er beschäftigte sich besonders mit der Aussetzung der Eingeweide an die Luft und deren chirurgischen Manipulationen und bewies:

- a) Kälte und Wärme (besonders die heiße Luft) vermindern bzw. vermehren die Absorption im unterliegenden Gewebe; Kälte ist aber wirksamer.

b) Ein Aussetzen der Eingeweide an die Luft für 15 Minuten ruft infolge des Austrocknens und der Reizung eine Vermehrung der Resorption hervor, die am nächsten Tage von einer Blähung gefolgt ist. Wird die Aussetzung jedoch über 15 Minuten ausgedehnt, dann kommt es zu einer Verzögerung der Resorption infolge einer Blutstauung.

c) Kleine Laparotomien haben keinen Einfluß auf die Resorptionsgeschwindigkeit und auch keinen dauernden auf die Resorptionskraft des Bauchfells.

Dieser letzte Punkt wurde nicht unterstützt von *Prima*²⁸, welcher eine gehemmte Resorption nach Laparotomien sah. *Glimm*¹⁸ benutzte *Klapp's* Technik, um *Schnitzler* und *Ewald* in ihren Anschauungen zu unterstützen, daß eine Infektion, sogar eine fortgeschrittene Peritonitis, eine Resorptionsbeschleunigung hervorruft, die auf die Wiederherstellung ungünstig wirkt. *Peiser*²⁷ stimmt darin zu, aber er behauptet eine Hemmung der Resorption von Bakterien nach einer temporären Stimulierung von 4—6 Stunden. Im Verlauf seiner Untersuchungen fand *Glimm*, daß Fette, Öle und einige Mucine die Passage von Bakterien in die Blutbahn verzögern und die Funktionen des Peritoneums weder hindern noch das Peritoneum reizen, sondern günstig auf die Peritonitis wirken. Was wasserlösliche Substanzen betrifft, so haben *Okuneff* und *Hirschel* keine Resorptionshemmung durch Fette und Öle feststellen können.

Durch Adrenalin haben zahlreiche Untersucher eine Herabsetzung der Resorptionsgröße gesehen und es ist sogar von *Frederick* subcutan bei Peritonitis empfohlen worden. *Pitugan* und *Physostigmin* dagegen haben wegen ihrer Wirkung auf die Peristaltik keine einstimmige Empfehlung gefunden. *Clairmont* und *Haberer* und ebenso *Prima* fanden die Resorption nahezu um ein Viertel gesteigert, infolge Anregung der Peristaltik durch diese Präparate, während *Frederick*, *Schnitzler* und *Ewald*, *Hara*¹⁵ dieses nicht fanden.

Als weiterer Punkt von chirurgischem Interesse wurde von *Hara* hervorgehoben, daß peritoneale Verwachsungen, Lumbalanästhesien und vor allem starke Blutungen die Resorption von Fluorescin bei Ratten verspäten; reichliche intravenöse Injektionen von Kochsalz und Rohrzucker aber geben keinen bemerkenswerten Ausschlag.

Was die Wirkung der Anästhesien anbelangt, so ist *Frederick* der Meinung, daß Äthernarkose, besonders die langdauernde, die Resorptionsfähigkeit vermindert, obwohl im allgemeinen nichts derartiges bei Allgemeinnarkosen festgestellt worden ist (*Rubin* u. a.³¹). Im Gegensatz dazu hemmen Morphium und Novocain und Lumbalanaesthetica jeder Art die Resorption.

Zum Schluß mag die Wirkung der Lage auf das Ausmaß der Resorption erwähnt sein. *Fowler* zeigte, daß die Resorption aus der Bauchhöhle bei aufrechter Körperhaltung viel schlechter ist als bei horizontaler Lage und empfahl dies bei der Behandlung der Peritonitis zu berücksichtigen. *Dandy* und *Rountree* bestätigten später auf Grund einer anderen Versuchsanordnung seine Ergebnisse, aber lehnten seine Deutung derselben ab, obwohl sie selbst keine befriedigende Erklärung hierfür vorbringen konnten. *K. P. Browns*⁴ Versuche haben das nicht bestätigt.

Obwohl also, wie aus dem eben gegebenen Berichte hervorgeht, schon reichliche Arbeit über die Resorptionsbedingungen in der Bauchhöhle geleistet ist, bleiben doch in unserem Wissen in mehrfacher Hinsicht erhebliche Lücken und Unklarheiten. Ein wichtiger ungeklärter Punkt betrifft die Frage der Beeinflussung der Leber vom Bauchfell aus. Diese Frage wird nahegelegt erstens durch den Umstand, daß die auf dem Blutwege aufgesaugten Stoffe notwendigerweise die Leber passieren müssen und zweitens durch die Erfahrungen, daß Leberschädigungen

in der Tat vom Bauchfell aus vorkommen. Das Vorkommen von Lebercirrhose bei tuberkuloser Peritonitis ist oft in diesem Sinne erklärt worden, und der Ascites bei Lebercirrhose ist gelegentlich als primäre seröse Peritonitis mit sekundärer entzündlicher Leberschrumpfung gedeutet worden. Zu einer Zeit, als es üblich war, Laparotomiewunden z. B. nach Appendektomien, mit Jodoformgaze zu tamponieren, beobachtete *Rößle*³⁰ meist auf Teile des rechten Leberlappens beschränkte toxische Verfettungen des Lebergewebes und erklärte sie durch hämatogene Schädigung durch aus der Bauchhöhle resorbiertes und in Sonderströmen der Pfortader an die Leber vermitteltes Jod.

Da die Frage nicht nur ein toxikologisches Interesse hat, sondern auch eine mögliche therapeutische Tragweite besitzt (arzneiliche Beeinflussung der Leber von der Bauchhöhle aus¹), so veranlaßte mich Herr Prof. *Rößle* zur neuerlichen Untersuchung dieser Frage.

Da ein großer Teil des Peritoneums von reichlichen Gefäßen versorgt ist oder in der Nähe von Gefäßen liegt, die in die Leber abführen und da die Resorption vom Peritoneum aus so groß ist, so lag es nahe anzunehmen, daß die Leber von einem großen Teil der aufgesaugten Lösungen durchspült wird und so größeren Schaden als die anderen Organe erleiden könnte. Außerdem ist schon festgestellt worden, daß das Netz eine hervorragende Rolle bei der peritonealen Resorption spielt. *Suzuki*³⁶ hat die wesentlichsten Arbeiten darüber bis zum Jahre 1910 zusammengestellt, welche die Histologie und die Resorption feinverteilter Substanzen behandeln. 1916 haben *Shipley* und *Cunningham* bei ihren Versuchen das große Netz aus der Bauchhöhle herausgenommen und in verschiedene Lösungen eingetaucht. Mit dieser Versuchsanordnung demonstrierten sie die gute Resorption dieser Lösungen, die durch Unterbindung der Lymphgefäß nicht beeinflußt wurde. Sie fanden also im Gegensatz zu der üblichen Annahme, daß feinere Teilchen vom Capillarendothel aufgenommen werden und so in die Blutbahn gelangen.

Aus allen diesen Beobachtungen ergibt sich, daß die Vena portae ein hervorragender Faktor des Abzugssystems der Bauchhöhle ist.

Übrigens haben auch andere Untersucher bei peritonealen Injektionen mit verschiedenen Substanzen Leberschäden mannigfacher Art erwähnt. Dieser Nebenbefund trat aber hinter ihrem eigentlichen Ziel zurück. *A. Hözyes*¹⁷ fand während seiner Studien über Jodoform mehrere Male eine fettige Degeneration der Leber als Folge von peritonealen Injektionen, aber sein eigentliches Ziel war die Aufklärung der Art der Resorption und der Zersetzung des Jodoforms selbst. *Goldmann*¹⁴ erwähnt in seiner ausführlichen Arbeit über die vitale Färbung, daß nach intraperitonealen Injektionen von Ikterogen Thrombosen der Äste der Vena portae und

¹ Die Veröffentlichung von *I. Freundlich*: Über intraperitoneale Arzneibehandlung (Klin. Wschr. 1933, Nr 28, 1095) erschien erst nach Abschluß dieser Arbeit.

Lebernekrosen auftraten. Dieser Befund war aber auch für ihn ein Nebenbefund.

Experimenteller Teil.

I.

Zu intraperitonealen Injektionen dienten bei meinen Versuchen verschiedene Substanzen, die als Toxine für die Leber bekannt sind. Versuchstiere der ersten Reihe waren Mäuse.

Bei der nachfolgenden Kontrolle durch die Sektionen traf ich keinen einzigen Fall, bei dem der Darm oder Bauchorgane angestochen waren. Sterile Technik ist selbstverständlich eingehalten worden und niemals wurde eine Infektion oder Peritonitis angetroffen. Zuerst wurde die richtige Dosierung ausfindig gemacht, obschon nützliche Angaben über Dosen in *Flury's Katalog*¹¹ enthalten sind. Mein Ziel bei diesen ganzen Serien war es, diejenige Dosis zu verabfolgen, die den Tod des Tieres in 24—48 Stunden herbeiführte, wobei die wirkliche natürlich vom Gewicht des Tieres abhängig war. Es wurden fast durchgehends Mäuse mit einem Gewicht von 20—24 g verwendet und die geringfügigen individuellen Unterschiede nicht in Rechnung gesetzt. In jedem Fall wurden Sudan III und Hämatoxylin-Eosin-Präparate der Leber angefertigt; für die jeweilige Injektionsserie wurden auch Schnitte der Nieren, der Milz, des Herzens und der Lungen in mindestens einem Falle hergestellt, desgleichen Lipoidnachweis nach *Smith-Dietrich* und Fettsäure-Färbungen (Nilblausulfat) der Leber ausgeführt.

Beispiele von Vergiftungen mit Natriumjodid.

Versuch 10. Maus: 1,5 ccm 2%ige Natriumjodidlösung intraperitoneal. Lebte 1 Monat lang ohne irgendwelche Krankheitsscheinungen.

Versuch 14. Maus: 2,0 ccm 2%ige Natriumjodidlösung intraperitoneal. Das Tier starb nach fast genau 24 Stunden.

Versuch 22. Maus: 2,0 ccm 2%ige Natriumjodidlösung intraperitoneal. Lebensdauer nahezu 21 Stunden.

Sektionen in den Fällen 14 und 22 ergeben nichts Klares hinsichtlich der Todesursache.

Das Bauchfell erschien nicht gereizt, sah nur wenig rötlicher als normalerweise aus. Im Falle 14 war die Leber sichtbar, aber schwach fettig infiltriert, während sie im Falle 22 anscheinend normal war. Freie Peritonealflüssigkeit war in keinem Falle zu bemerken.

Die mikroskopischen Erscheinungen waren verschieden. In beiden tödlichen Fällen war die Leber stark fettig infiltriert, und zwar um so mehr, je länger das Tier lebte. Das Fett zeigte die Neigung, sich peripher in den Leberläppchen zu verteilen; im Falle 22 war es überhaupt nur auf die Peripherie beschränkt.

Es ist von Interesse, daß ich bei der Maus 14 zum ersten Male eine Erscheinung antraf, der ich einen beträchtlichen Raum einräumen muß. Ich fand hier zahlreiche Ansammlungen und einzelne Beispiele von Zellen in jenem Zustande, den *B. Fischer*⁸ genau geschildert und den er „blasige oder vacuoläre Entartung“ der Leberzellen nannte. Er unterscheidet

diesen Zustand scharf von der von *Aschoff* und *Rößle* beschriebenen „diffusen Aufhellung“, bei der sich eine körnige Aufhellung und Anschwellung aller Acinuszellen zeigt. Man hat diese Erscheinung als Wassersucht der Parenchymzellen der Leber angesehen. Als besondere Kennzeichen dieser Zellen erwähnt er folgendes: Aufblähung mit leeren oder mit Wasser gefüllten Blasen, Abwesenheit von Pigment, Fett oder Glykogen, ein kleiner pyknotischer, klumpiger, einzelner Kern, eine Neigung, den zentralen Teil des Läppchens zu bevorzugen, eine besonders reichliche Verteilung dieser Zellen auf den Rand der Leber, während sie in dem übrigen Teil mehr oder weniger von normal aussehenden Zellen umgeben sind.

Er erwähnt weiterhin verschiedene Gifte, die allein imstande sind, diese Erscheinung herbeizuführen und gibt als Bedingung ihre Fettlöslichkeit an. Obwohl NaJ in seiner Aufstellung fehlt, glaube ich, daß der Zustand der Maus 14 als blasige Entartung zu bezeichnen ist, da alle Bedingungen erfüllt sind, wenn auch trotz der auffallenden allgemeinen Abwesenheit von Fett hin und wieder unmerkliche Fetttropfen sich zeigten. Verglichen mit der Menge Fett, die sich in den anderen Leberzellen findet, ist diese geringfügige Einlagerung zu vernachlässigen. Weiterhin muß hervorgehoben werden, daß die fettige Infiltration sich ausschließlich peripher findet, während die blasigen Zellen auf die zentralen Teile beschränkt sind.

Fokale Nekrosen waren nicht zu finden, obwohl vereinzelte Zellen abgestorben waren. Die letzte Erscheinung dieser blasigen Entartung wird dadurch dargestellt, daß der vorher pyknotische Kern verschwommen aussieht, um endlich ohne Kayorrhesis zu verschwinden; die Zellgrenzen bleiben danach noch für einige Zeit sichtbar. Abgesehen von der Kompression der Läppchencapillaren durch die großen, angeschwollenen, blasigen Parenchymzellen, zeigt das Blutgefäßsystem keine Besonderheit.

Versuch 22 zeigte die oben beschriebene Erscheinung jedoch nur längs des Leberrandes. Man könnte dies der direkten Resorption aus der Bauchhöhle zuschreiben — was in gewissem Maße sicher der Fall sein dürfte —, aber *Fischer* und *Jaffé* bemerkten das gleiche Phänomen nach intravenöser und subcutaner Injektion.

Arsentrioxyd.

Bei 5 Mäusen wurde eine 0,016%ige Lösung in Mengen von 0,6—4,1 ccm einmalig intraperitoneal eingespritzt. Nur das Tier mit der Dosis von 0,6 ccm blieb am Leben, während die übrigen nach 4—24 Stunden starben.

Alle 5 Fälle zeigten mikroskopisch eine deutliche, in wechselndem Maße starke fettige Infiltration der Leber und gleicherweise eine Verteilung dieses Fettes besonders auf die Peripherie. Die 2 Fälle (5 und 58), die 4,1 bzw. 1,0 ccm erhielten, wiesen diese fettige Infiltration am stärksten auf, wobei im Falle 5 der Leberbau kaum sichtbar war infolge der ungeheuren Ausfüllung der Zellen mit groben Fettklumpen. Außer einem

mäßigen Grade von Blasenbildung und allgemeiner trüber Schwellung des Cytoplasmas war an den H-E-Schnitten nichts wahrzunehmen. In keinem Falle lag Nekrose oder wirkliche blasige Entartung vor.

Die anderen inneren Organe wurden ebenfalls mikroskopisch untersucht. Es ergab sich lediglich eine myokardiale Degeneration und eine leichte nephrotische Schädigung der Nierentubuli.

Phosphoröl.

5 Mäuse erhielten gelben Phosphor intraperitoneal bei einer Dosierung von 0,1—1,0 ccm einer 0,4%igen Lösung. Alle starben innerhalb 36 Stunden außer derjenigen, welche 0,1 ccm erhalten hatte. Diese zeigte deutliche Krankheitszeichen, wurden aber nach einigen Tagen wieder gesund.

Bei der Sektion fanden sich meist noch Spuren von Öl in der Bauchhöhle sowie eine verschieden starke Enteritis. Bei beiden Tieren mit den höchsten Dosierungen war mit bloßem Auge eine fleckige Verfettung der Leber zu erkennen. In keinem Falle war das Bauchfell merklich gereizt.

Die mikroskopischen Untersuchungen ergaben in jedem Falle eine sehr schwere feintropfige Fettinfiltration, die in hohem Grade in ihrer Stärke von der Größe der Dosis abhing. Sie war ziemlich diffus aber mit deutlicher Verstärkung in den peripheren Partien.

Außer Versuch 27 zeigen H-E-Schnitte weiter nichts Interessantes. Man findet lediglich eine trübe Schwellung mit Körnung des Protoplasmas, Gefäße gut erhalten, keine Nekrosen. In Versuchstier 27, das 0,25 ccm Phosphoröl bekam, sieht man einen schwachen Grad der „blasigen Entartung“, die ebenso wie oben die zentralen Gebiete bevorzugt. Wieder ist der Leberrand vorwiegend befallen.

Toluylendiamin. A. Ortho-Toluylendiamin.

Die Mäuse Nr. 12, 20 und 29 erhielten einmalig 1,0, 2,0 und 1,5 ccm einer mit HCl neutralisierten 6,1%igen Lösung. Tier 20 und 29 starben innerhalb von 5 Stunden, während Tier 12 keine nachteiligen Wirkungen erkennen ließ. Außer einer von der Farbe der Lösung herrührenden Braunfärbung des Bauchfells zeigte die Sektion nichts Bemerkenswertes.

Hingegen deckte die mikroskopische Untersuchung bei Tier 20 und weniger auch bei Tier 29 eine sehr starke feinsttropfige Verfettung der ganzen Leber, besonders stark der periportalen Bezirke auf.

Obgleich keine Nekrosen oder Kerndegenerationen im Falle 20 vorhanden waren, war hier ein ausgeprägtes, generalisiertes Ödem, gewisse Gebiete hauptsächlich um die Pfortader herum nahmen nur sehr blasse Färbung an und hatten ein verschleiertes, „watteähnliches“ Aussehen. Nirgends das Bild der blasigen Degeneration; es ähnelt vielmehr der von *Jaffé*, *Aschoff* und *Rößle* beschriebenen „diffusen Aufhellung“.

B. Meta-Toluylendiamin.

Die Mäuse Nr 13, 21 und 32 erhielten in gleicher Weise Meta-Toluylendiamin in einer den drei vorhergehenden Versuchen entsprechenden Dosierung mit genau demselben Ergebnis; nur starben die Tiere in den beiden tödlich verlaufenden Fällen etwas später (nach 8—20 Stunden).

In Schnitten zeigt sich ein spärlicher Fettgehalt im Falle 21, der auf die peripheren Gebiete beschränkt ist und eine sehr schwere ausgebreitete

Infiltration in Versuch 32. Es ist bemerkenswert, wie die schwächere Dosis die stärkere Reaktion auslöst. Diese Erscheinung kann wohl einer ausgeprägten individuellen Empfindlichkeit zugeschrieben werden, die auch in allen übrigen Versuchsreihen sich bemerkbar machte. Außer der Fettvermehrung ist hier nicht viel zu sehen.

Manganchlorid.

Versuch 18. Maus: 1,3 mg in 2 ccm Wasser intraperitoneal ohne irgendwelche Symptome.

Versuch 31. Maus: 2,0 ccm 0,5%ige Lösung um 11 Uhr intraperitoneal, wird am nächsten Morgen tot aufgefunden. Sektion: Peritoneum leicht grünlich verfärbt, nicht gereizt. Die grüne Farbe wird durch Manganat hervorgerufen. Es findet also hier eine Oxydation des zweiwertigen Mangansalzes zu Manganat statt.

Hier ist im mikroskopischen Bild eine schwere grobtropfige Verfettung zu sehen, die die peripheren Zonen deutlich bevorzugt. Daneben gibt es starke Nekrosen um die Zentralvenen herum. Diese sind nicht scharf begrenzt, sondern gehen allmählich in mehr normales Gewebe über.

Kaliumjodid.

Versuch 15. Maus: Injektion von 2,0 ccm der 1%igen Lösung um 14 Uhr. Tot am nächsten Morgen. Kleine Cysten in der ganzen Leber versprengt. Duodenum gelblich verfärbt, sonst nichts Besonderes.

Versuch 23. Maus: Nach Injektion von 1,75 ccm der 1%igen Lösung um 12 : 15; am nächsten Morgen tot aufgefunden. Sektion: Enteritis, sonst o. B.

Versuch 28. Maus: 1,5 ccm der 1%igen Lösung beeinflussen das Tier in keiner Weise.

Wieder finden wir in beiden zum Tode des Tieres führenden Versuchen eine starke fettige Infiltration mit überwiegend peripherer Beteiligung. Bei der Maus, die die geringere tödliche Dosis erhielt, ist die Verfettung so schwer, daß man in den peripheren Teilen der Läppchen die Zellkerne kaum erkennen kann. Wieder ist es schwer zu erklären, warum die geringere von zwei Dosen oft die schwerere Fettinfiltration hervorruft. Es kann an individuellen Verschiedenheiten der Tiere liegen, es kann aber auch so sein, daß die geringere Dosis mehr Zeit zur Ansammlung des Fettes gewährt. Aus toxikologischen Versuchen liegen ähnliche Erfahrungen sonst vor.

H-E-Schnitte zeigen die übliche trübe Schwellung des Parenchyms und Kompression der Capillaren. Die peripheren Zellen sind ernster befallen. Nekrosen und Blasenbildung sind nicht vorhanden.

Bei der Untersuchung der anderen inneren Organe findet sich eine schwere Zerstörung der Nierentubuli und eine beginnende Degeneration des Myokards.

Jodoformöl.

Versuch 9. Maus: 3,0 ccm 1%iger öliger Lösung. Tot in weniger als 16 Stunden. Sektion: Fragliche, schwache peritoneale Reizung mit gelblichen Ablagerungen auf den Därmen. Öl in beträchtlicher Menge noch sichtbar.

Versuch 16. Maus: 1,0 ccm 1%ige Lösung. Das Tier überlebt fast genau 24 Stunden. Sektion: Nur wenig Öl in der freien Bauchhöhle. Sonst o. B.

Versuch 25. Maus: 1,0 ccm 1%ige Lösung. Tot in 52 Stunden. Sektion: Das Tier ist schwanger. Die Leber zeigt diffuse Verfettung, hat eine hellgelbe Farbe und zeigt deutliche Läppchenzeichnung.

Die Fetschnitte von diesen Fällen bieten sehr auffällige Befunde. Leber 9 zeigt eine schwere Infiltration aber feintropfig und genau auf die äußere Hälfte der Läppchen beschränkt. Versuch 16 zeigte eine gleichmäßige, fast vollständige fettige Entartung. Alle Parenchymzellen waren ersetzt durch eine solche Masse von Fett, daß der Zellkern oder die Zellgrenzen kaum sichtbar waren. Im Falle 25 fand sich eine starke grobtropfige Entartung, die im Bereich der Glissionschen Kapsel ein Ausmaß erreichte, wie im Falle 16. Die H-E-Präparate boten ein Bild dar, das leicht mit der obenerwähnten vacuolären Degeneration verwechselt werden könnte. Auf Sudan-Präparaten erwiesen sich jedoch die hellen blasigen Zellen mit Fett erfüllt. An Stelle der gleichmäßigen feinen Blasenbildung und der Aufhellung des Zellplasmas umgaben dessen Überbleibsel die mit Fett erfüllten und aufgetriebenen Vakuolen in Gestalt eines groben Trabekel-Netzwerkes.

H-E-Schnitte der anderen 2 Fälle zeigen die gewöhnlichen, bei anderen Substanzen beschriebenen Erscheinungen. Andere Organe als die Leber boten nichts Bemerkenswertes dar, außer den Nieren, deren Tubuli wieder trüb geschwollen waren.

Zusammengefaßt ergab diese erste Versuchsreihe, die ich ausschließlich an Mäusen anstellte, daß Arsenik, Phosphoröl, Ortho- und Meta-Toluylendiamin, Manganochlorid, Natriumjodid, Kaliumjodid und Jodform — wenn intraperitoneal verabfolgt — einen ausgesprochenen Einfluß auf die Leber ausüben, indem sie eine starke Fettinfiltration, die in jedem Falle vorwiegend auf die Peripherie beschränkt ist, und eine trübe Schwellung der Parenchymzellen hervorrufen. Der Grad dieser fettigen Infiltration ist oft unabhängig von der Größe der tödlichen Dosis, wohl aber weitgehend von der Lebensdauer nach der Injektion. Diese Infiltration ist um so schwerer, je eher das Tier die Injektion 24 Stunden oder mehr überlebt. Ein sehr schönes Beispiel für die von *B. Fischer* beschriebene blasige Entartung lieferten zwei Versuche mit Natriumjodid und weniger deutlich ein Versuch mit Phosphoröl. Nekrosen und celluläre Infiltrationen waren gewöhnlich nicht zu sehen. Im Vergleich zur Leber waren die anderen inneren Organe nur wenig verändert. Zuweilen riefen Jodverbindungen eine leichte Nephrose und Entartungserscheinungen im Myokard hervor. Das Bauchfell wies in keinem Falle eine ausgeprägte Reizung auf und schien die Einspritzungen überraschend gut zu vertragen.

II.

Nunmehr sollte versucht werden zu bestimmen, wie schnell diese Veränderungen in der Leber herbeigeführt werden können und —

wenn möglich — auf welchem Wege die Resorption stattfindet. Es ist bereits überzeugend dargelegt worden, daß wäßrige Lösungen von Krystalloiden auf dem Blutwege absorbiert werden und weiterhin, daß bei Peritonealinjektionen von Öllösungen das Öl von der Lymphe aufgenommen, die gelöste Substanz jedoch an die Blutgefäße abgegeben wird. Dieser Absorptionsvorgang dauert nicht länger, als wenn die Substanz als Wasserlösung injiziert wird.

Da Jodoform die deutlichste Veränderung an der Leber erzeugte, wurde dies zunächst ausgewählt. Wenn eine nachweisbare Veränderung genügend schnell herbeigeführt werden konnte, so mußte es möglich sein, nach einer Pfortaderligatur zu bestimmen, inwiefern diese das zeit-Erscheinen der Veränderung beeinflußt. Gleichzeitig sollten Bestimmungen des Jodgehaltes der verschiedenen inneren Organe in diesen Versuchsreihen ausgeführt werden, d. h. mit und ohne Ligatur.

Die folgenden Einwände zur Technik könnten jedoch gemacht werden: Verschiedene Untersucher haben bereits behauptet, daß die Eröffnung der Bauchhöhle die Absorption herabsetzt; wenn aber eine Kontrolloperation ausgeführt wird, ohne die Ergebnisse zu ändern, so kann dies geklärt werden. Überdies könnte man der schweren allgemeinen Zirkulationsstörung eine verlangsamte Aufsaugung zuschreiben, nicht aber der Pfortaderligatur an sich. Eine ebenso schwere Umwälzung der Zirkulation würde als Kontrollexperiment durch die Ligatur der Vena cava inferior herbeigeführt werden.

Technik. Durchweg wurden Ratten verwandt. Einfache Injektionen wurden wie oben angegeben ausgeführt. Operationen erfolgten unter Äthernarkose und aseptischer Technik. Im Durchschnitt ist die Ligatur der Pfortader in 15 Minuten beendet. Die Pfortader wird leicht gefunden. Wenn man nicht zu hoch in der Porta hepatis unterbindet, besteht keine Gefahr, auch die Arterien abzuschnüren. Dies wurde außer jeden Zweifel gestellt durch mikroskopische Untersuchung der Porta hepatis. Die Peritonealhöhle wird mit Catgut dicht abgeschlossen und eine stumpfe Injektionsnadel für die nachfolgende Injektion *in situ* gelassen.

Die Dosis, die sich für Ratten als tödlich innerhalb von 24—48 Stunden erwies, wurde mit 0,0125 g Jodoform auf 20 g Körpergewicht festgestellt. Sodann wurde eine Reihe von sieben Ratten intraperitoneal injiziert und in Abständen von 24, 10, 6, 3, 1 und $\frac{1}{2}$ Stunde durch einen Schlag getötet. In jedem Falle wurden mikroskopische Untersuchungen zusammen mit chemischen Bestimmungen des Jodgehaltes der Leber, der Milz und der Nieren ausgeführt. Schnitte wurden auch von den anderen Organen, also den Lungen, dem Herzen, den Nieren und der Milz in allen Fällen außer einem angefertigt. Glykogen-, Fettsäure-, und Lipoidfärbungen erwiesen sich durchaus als negativ.

Sudan III-Färbungen boten durchweg eine starke fettige Infiltration dar, die sogar schon 15 Minuten nach der Injektion auftrat. Was die Verteilung des Fettes anbetrifft, zeigte sich keine starke Neigung zu zonaler Ablagerung, obwohl die Peripherie meistens etwas bevorzugt war.

In den H-E-Präparaten sieht man allgemein eine trübe Schwellung mit dunklem granulärem Cytoplasma und wechselnden Graden der Vakuolisierung. Nach 6 Stunden Vergiftung ist der Leberrand gewöhnlich stärker als der zentrale Abschnitt befallen. Hinsichtlich des Blutgehaltes kann keine besondere Regel festgestellt werden.

Bei dem Tiere, das wir 24 Stunden leben ließen, trafen wir aufs Neue die von *B. Fischer* beschriebene vacuoläre Degeneration, die, wie in unseren obigen Versuchen, erst nach 24 stündiger Intoxikation aufzutreten scheint. Nekrosen, Zellproliferationen oder Zeichen von Wachstum und Regeneration waren bei keinem Falle zu sehen. Herz, Nieren und Milz zeigten die gleichen Veränderungen wie die durch Kaliumjodid erzeugten.

Nachdem ich festgestellt hatte, daß eine sehr schnelle Einwirkung auf die Leber durch peritoneale Jodoforminjektionen erzeugt werden konnte, unternahm ich es, einen Vergleich anzustellen mit einer Reihe von entsprechenden Injektionen nach Unterbindung der Pfortader. Aus verschiedenen Probeligaturen erfuhr ich, daß Ratten in 4—5 Stunden nach der Operation sterben. Aber da ich eine deutliche Fettentartung in 15 Minuten bis zu einer halben Stunde erhalten hatte, schien mir diese Lebensdauer ausreichend um einiges sicherzustellen.

Dementsprechend wurde eine Ratte anschließend an eine schnelle Pfortaderligatur wie oben behandelt und eine halbe Stunde darauf getötet. Ein zweites Tier wurde eine ganze Stunde leben gelassen. Beim ersten fand sich *keinerlei* Fettvermehrung, während das zweite ungefähr *ein Drittel* derjenigen Menge aufwies wie die entsprechende Ratte ohne Pfortaderligatur.

Die obigen Verfahren lassen zwei Einwände zu. Zunächst könnte das Olivenöl selbst und nicht das Jodoform für die Fettzunahme in der Leber verantwortlich sein. Zweitens könnte die verminderte Blutversorgung oder der Shock in Verbindung mit der großen Störung des Kreislaufes die wesentliche Ursache dieser Veränderungen sein. Um diese Fragen zu entscheiden, wurden zwei Ratten intraperitoneal mit reinem Olivenöl injiziert und nach 5 bzw. 24 Stunden getötet. Die eine, die 24 Stunden lebte, zeigte einen geringen Anstieg des Fettgehaltes, der sich auf die Peripherie beschränkte, jedoch bei weitem nicht als außerhalb der normalen Grenzen liegend gelten konnte. Die andere, die 5 Stunden lebte, also 4 Stunden länger als der größte zwischen den beiden Serien verglichene Zeitabstand, wies hingegen überhaupt kein Anwachsen des Leberfettes auf. Die Pfortader eines anderen Tieres wiederum wurde wie gewöhnlich, ohne zu injizieren abgeschnürt und die Leber mikroskopisch untersucht. Keinerlei Fettzunahme war sichtbar. Was die Störung des Kreislaufs anbelangt, war hiermit festgestellt, daß diese bei den Versuchen mit Kaliumjodid, die ich später beschreiben will, nicht die wesentliche Bedingung der Verfettung war.

Angesichts der Tatsache, daß Meinungsverschiedenheiten sich hinsichtlich der Wirkung des Öls auf die Absorption der gelösten Substanz durch die Blutbahn geltend machten, wurden zwei weitere Versuchsreihen angestellt mit wäßrigen Lösungen von Kaliumjodid, bei dem die Absorption zweifellos auf dem Blutwege erfolgt.

Dementsprechend wurden vier Ratten mit 1,0 ccm einer 2%igen KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht injiziert, nachdem diese Dosis als tödlich innerhalb 24–48 Stunden festgestellt worden war. Diese wurden in Abständen nach $\frac{1}{2}$, 1, 3, und 24 Stunden getötet. Die Pfortader von

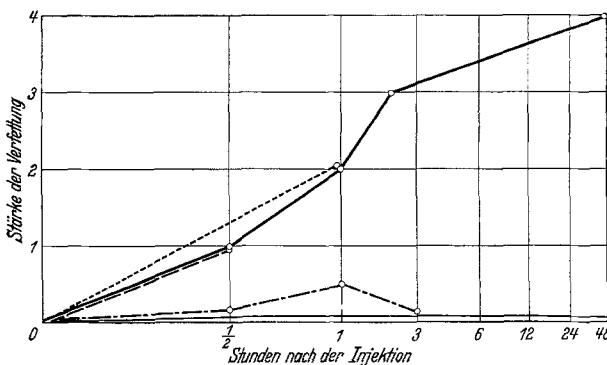


Abb. 1. Graphische Darstellung der Stärke der Leberverfettung nach Injektionen von Jodkalium. — intraperitoneal ohne Unterbindung der Pfortader; - - - intraperitoneal nach Unterbindung der Pfortader; + + + intravenös (Halsvene). -o-o-o- intraperitoneal nach Unterbindung der unteren Hohlvene. - - - - intravenös (Pfortader).

drei weiteren wurde unterbunden und diesen Tieren entsprechende Dosen verabfolgt. Darauf wurden sie wiederum nach $\frac{1}{2}$, 1, und $2\frac{1}{2}$ Stunden getötet. Das letztgenannte Tier starb an den Folgen der Unterbindung.

Hier wiederum wurde ein großer Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen gefunden, der in Abb. 1 verzeichnet ist. Als willkürliche Einheit des Fettgehaltes der Leber wählte ich den Grad, der nicht mehr im Bereich des Normalen liegen kann. Den bezeichnete ich mit 1+. Wie oben erwähnt, ist die Fettinfiltration das am schnellsten nachweisbare und deutlichste Zeichen der Leberstörung, das bei solchen kurzen Zeitabständen zu sehen ist. Deshalb kommt dieser Erscheinung vor den anderen sichtbaren Veränderungen der Vorzug zu.

Im Gegensatz zu den Versuchen mit Jodoform waren die fettigen Infiltrationen bei KJ-Vergiftung nicht auffallend zonal, sondern mehr gleichmäßig und diffus und schienen gelegentlich in den zentralen Teilen zu überwiegen.

Eine weitere Methode, um zu bestimmen, ob die Resorption aus dem Peritoneum vorwiegend über die Pfortader erfolgt, oder auf anderen Wegen, drängte sich hier selbst auf. Wenn nämlich diese Substanz aus

dem Bauchfell durch die Gefäße absorbiert würde, die in die Vena cava, epigastrica usw. führen, dann müßten die Injektionen der gleichen Mengen in *irgendeine* Vene die gleichen Lebereffekte hervorrufen.

Nunmehr wurde eine neue Versuchsreihe mit Ratten in Angriff genommen und die gleichen Mengen in die Vena jugularis eingespritzt. Nach einer halben, einer ganzen und drei Stunden wurden die Tiere getötet. Eine andere Ratte starb spontan nach etwa 22 Stunden trotz scheinbaren Wohlbefindens. In keinem der Fälle war eine fettige Entartung der Leber nachzuweisen, wie aus Kurve I ersichtlich ist. Chemische Analysen wurden auch angestellt und werden gleicherweise im vierten Abschnitt besprochen werden.

Zusammengefaßt ergibt sich aus diesen Untersuchungen Folgendes: In vier Versuchsreihen wurde für Ratten sichergestellt, daß Kaliumjodid in wäßriger Lösung und Jodoform in Olivenöl bei peritonealer Injektion in 15 Minuten bis zu einer halben Stunde eine sehr deutliche Verfettung der Leberzellen hervorrufen können. Diese sichtbare Veränderung der Leber übertrifft bei weitem diejenige anderer innerer Organe. Peritoneale Injektionen vorher unversehrter Tiere verursachen weit schwerere Veränderungen als bei Tieren, deren Pfortader unmittelbar vor der Injektion unterbunden wurde, dies ist aber nicht der Fall, wenn die Vena cava inferior statt der Vena porta unterbunden wird. Sonstige intravenöse Einspritzungen (Jugularis) der gleichen Mengen erzeugen keine sichtbare fettige Veränderung der Leber, auch nicht nach 22 Stunden. Nekrosen und andere Zeichen schwerer Leberveränderungen als trübe Schwellung, Vakuolisierung und fettige Infiltration der Epithelien wurden im allgemeinen nicht angetroffen.

III.

Die folgenden Versuche wurden zu dem Zweck angestellt, um die Giftigkeit intraperitonealer mit derjenigen der gleichen Dosis bei intravenöser Einspritzung zu vergleichen.

Versuch 53. Ratte: Erhielt 1,75 ccm 1%ige KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht intraperitoneal. Starb nach einer Woche.

Versuch 55. Ratte: 1,0 ccm 2%ige KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht intraperitoneal. Starb nach ungefähr 48 Stunden.

Versuch 75. Ratte: 1,0 ccm 2%ige KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht in die Jugularis injiziert. Starb nach 22 Stunden.

Versuch 81. Ratte: 0,5 ccm 2%iger KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht intraperitoneal. Keinerlei Krankheitsscheinungen, bleibt am Leben.

Versuch 82. Ratte: 0,75 ccm 2%ige KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht intraperitoneal. Blieb ebenfalls am Leben.

Versuch 80. Ratte: 0,5 ccm 2%iger KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht intraperitoneal. Wurde genau 24 Stunden später getötet und die Leber mikroskopisch untersucht.

Versuch 89. Ratte: 0,75 ccm 2%ige KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht in die Jugularis. Starb nach 48 Stunden mit Zeichen einer schweren Pneumonie. Leber und Lungen mikroskopisch untersucht.

Versuch 90. Ratte: 0,5 ccm 2%iger KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht in die Jugularis. Blieb am Leben.

Diese Versuche ergaben, daß die Giftigkeit für *das ganze Tier* ungefähr die gleiche ist, ohne Rücksicht darauf, ob die Injektion intraperitoneal oder intravenös erfolgt. Die Wirkung auf die *Leber*, nach den mikroskopischen Untersuchungen zu urteilen, ist jedoch vollkommen verschieden. Intraperitoneale Injektionen verursachen eine deutliche Fettinfiltration, intravenöse keine.

In Versuch 89 ergaben die mikroskopischen Präparate das Vorliegen eines schweren Lungenödems in Verbindung mit einer Hyperämie und Bronchopneumonie. Für die Todesursache entsteht infolgedessen die Frage, ob die toxische Wirkung der Injektion oder das Ödem das Ende hervorgerufen haben.

Im Zusammenhang hiermit tauchte das Problem auf, ob eine direkte KJ-Injektion in die Pfortader — wie eigentlich erwartet werden sollte — im Gegensatz zu der Jugulariseinspritzung eine fettige Degeneration der Leber hervorruft oder nicht. Dieser Versuch wurde nun angestellt.

Versuch 92. Ratte: Die Bauchhöhle wurde in der gewöhnlichen Art geöffnet und um 11 Uhr eine kleine Nadel in die Pfortader eingeführt. Zur Injektion gelangte eine Menge von 1 ccm 2%iger KJ-Lösung auf 25 g Körpergewicht, die langsam eingespritzt wurde. Der Versuch dauerte 40 Minuten, dann wurde die Bauchhöhle vernäht, ohne daß eine Blutung auftrat. Um 12 Uhr wurde das Tier getötet.

Sektion. Leber blaß, zeigt deutliche Läppchenzeichnung und schwammig-weiche Konsistenz. Sonst nichts Bemerkenswertes.

Mikroskopische Schnitte zeigten eine ganz ausgesprochene diffuse Fettinfiltration der Leberzellen, deren Intensität, entsprechend der Bezeichnungsweise auf der Kurve dem Grad 2 plus entspricht.

Aus vorstehenden Versuchen *ergibt sich folgendes*: Die toxische Wirkung von Kaliumjodid auf *das Tier* ist fast die gleiche bei intraperitonealer und intravenöser Injektion. Die intravenöse Injektion derjenigen Dosen, die intraperitoneal eine schwere Fettinfiltration der Leber hervorrufen, zeigt bei Einspritzung in die Vena jugularis innerhalb von 24 Stunden keine solche; direkte Injektion in die Pfortader erzeugt aber in einer Stunde die Fettinfiltration in ebenso starkem Maße wie bei intraperitonealer Injektion.

IV.

Technik. In den meisten Fällen wurden die gleichen Tiere sowohl für die chemischen Jodbestimmungen als auch für die mikroskopischen Beobachtungen in Teil II verwandt. In wenigen Fällen war dies nicht angängig.

Zur chemischen Bestimmung des Jodgehaltes wurde nach *Kendall*¹⁸ vorgenommen; *Krayer*²³ bezeichnet sie in seinem Werk über Thyroxin und andere Schilddrüsenpräparate als sehr zuverlässig. Um den Faktor der direkten Absorption auszuschalten, wurden zentrale Stücke von Lebergewebe für die Bestimmungen herausgeschnitten.

Die Ergebnisse der Jodbestimmungen in Leber, Milz und Nieren sind weiter unten in den Tabellen I und 2 zusammengestellt, so daß die Ergeb-

nisse der verschiedenen Versuchsreihen leicht verglichen werden können, nämlich intraperitoneale Injektionen ohne vorherige Operation, intra-peritoneale Injektionen im Anschluß an Unterbindung der Pfortader oder der unteren Hohlvene und alleinige intravenöse Injektionen.

Um von Größe und Gewicht der Tiere unabhängige Zahlen zu erhalten, wird der Judgehalt nicht in Milligramm pro Organ, sondern in Milligramm pro 10 g Organgewicht angegeben.

Tabelle 1. Jodbestimmungen nach Injektionen von Kaliumjodid.

	Milligramm pro 10 g Organgewicht				
	1/2 Std.	1 Std.	3 Std.	6 Std.	48 Std.
Leber.					
Intrapерitoneal. Pfortader frei	4,91	5,00	0,87	—	0,87
Intrapерitoneal. Pfortader unterbunden	3,37	3,95	3,87	Tod nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	—
Intravenös (Halsvene)	1,14	3,21	1,75	—	—
Intrapерitoneal. Hohlvene unterbunden	6,36	—	—	—	—
Milz.					
Intrapерitoneal. Pfortader frei	6,55	4,85	1,97	—	0,60
Intrapерitoneal. Pfortader unterbunden	10,41	13,41	12,24	Tod nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	—
Intravenös (Halsvene)	1,57	4,35	—	—	—
Intrapерitoneal. Hohlvene unterbunden	3,07	—	—	—	—
Nieren.					
Intrapерitoneal. Pfortader frei	8,95	7,19	3,33	—	0,40
Intrapерitoneal. Pfortader unterbunden	4,70	4,79	6,41	Tod nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	—
Intravenös (Halsvene)	2,58	6,87	4,03	—	—
Intrapерitoneal. Hohlvene unterbunden	—	—	—	—	—

Bei der Betrachtung der Tabelle 1 treten verschiedene Dinge hervor. Zunächst ist die peritoneale Resorption während der ersten halben Stunde sehr deutlich und in den nächsten 2 Stunden wird der Judgehalt zum größten Teil ausgeschieden.

Veil und *Sturm*³⁵ fanden auch (wie *Krayer* angibt), daß der Höhepunkt der Ausscheidung der an Menschen verabfolgten Dosen von Kaliumjodid in den ersten 2—3 Stunden erreicht wird. Man sieht sodann, was aus den Ergebnissen der vorangegangenen Versuche zu erwarten war, daß die Absorption bei freier Pfortader viel größer ist als nach der Ligatur, dies gilt jedoch nicht für die Milz. Nach der Unterbindung der Pfortader schwilkt die Milz stark an und erreicht eine zwei- bis dreifache Größe als normal. Wieviel ihres Judgehaltes von der direkten Absorption durch die Kapsel und wieviel einfach von der Überfüllung mit Blut, das schon absorbiertes Jod enthält, herrührt, kann ich nicht entscheiden; nach der Tabelle 1 zu urteilen, scheint es jedoch, daß ein gewisser Teil unmittelbar aus der Bauchhöhle resorbiert wird.

Da die allgemeine Absorption durch die Ligatur der Vena portae herabgesetzt worden ist, ist natürlich ein Abfall des Judgehaltes in den Nieren zu erwarten. Wie aus den obigen Befunden ersichtlich, starben die so operierten Tiere in etwas weniger als 3 Stunden.

Die Zahlen für die intravenösen Injektionen zeigen, daß die Stape lung ihren höchsten Punkt am Ende der ersten Stunde erreicht hat, während dies bei intraperitonealer Zufuhr nach $\frac{1}{2}$ Stunde der Fall ist. Dies röhrt wohl daher, daß die intravenöse Injektion langsam vor sich gehen muß und erst kurz vor dem Ende der ersten halben Stunde fertig ist, nach deren Verlauf das Tier getötet werden muß.

Obwohl nach einer Stunde der Judgehalt von Nieren und Milz für den intraperitonealen und für den intravenösen Injektionsmodus gleiche Werte zeigt, ist der in der Leber gefundene Wert bei intraperitonealer Zufuhr wesentlich größer.

Die Unterbindung der Vena cava inferior verursacht nicht eine Herabsetzung des Judgehaltes, sondern wie erwartet eine Erhöhung. Die Nieren wurden in diesem Falle nicht chemisch untersucht, weil sich bei der Sektion herausstellte, daß die Ligatur versehentlich kranial von der Einmündung der Nierenvenen in die Vena cava inferior angelegt war. Dadurch wurde eine riesige Anschwellung der Nieren hervorgerufen, die eine chemische Bestimmung wertlos machte.

Tabelle 2. Jodbestimmungen nach Injektionen von Jodoformöl.

	Milligramm pro 10 g Organgewicht					
	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	3 Std.	6 Std.	24 Std.	48 Std.
Leber.						
Intraperitoneal. Pfortader frei . . .	0,89	2,49	2,19	1,94	1,79	0,44
Intraperitoneal. Pfortader unterbunden	0,91	0,79	—	—	—	—
Milz.						
Intraperitoneal. Pfortader frei . . .	0,89	1,75	1,54	1,26	0,71	—
Intraperitoneal. Pfortader unterbunden	1,09	0,60	—	—	—	—
Nieren.						
Intraperitoneal. Pfortader frei . . .	0,55	1,04	1,83	—	—	—
Intraperitoneal. Pfortader unterbunden	0,25	0,59	—	—	—	—

Wenden wir uns nun der Tabelle 2 für Jodoformöl zu, so treffen wir auf den ersten Blick auf eine anscheinend unerwartete Sachlage, die jedoch bei genauerer Untersuchung verständlich wird. Hier erreicht die Resorption niemals solche Größen wie bei Kaliumjodid, vielmehr schreitet sie in der ersten Stunde ganz allmählich fort und erreicht an deren Ende ihren Höchtpunkt. Im Gegensatz zu dem für Kaliumjodid gefundenen und in Tabelle 1 dargestellten Verhalten steigt hier der Judgehalt nicht so schnell zu einem Gipfel an, um dann ebenso schnell wieder abzufallen, sondern gelangt auf eine mittlere Höhe, auf der er 24 Stunden oder mehr verbleibt. Dies kann nicht einem geringeren Judgehalt im Jodoform selbst zugeschrieben werden, weil dieses nach Binz² 90,7 Gewichtsprozent Jod enthält.

Hier bewirkt die Unterbindung der Pfortader keinen merklichen Unterschied in der ersten halben Stunde, eine Tatsache, die in scharfem

Widerspruch steht zu Tabelle 1 und auch *scheinbar* nicht mit den mikroskopischen Befunden zu vereinbaren ist.

Um diesen Widerspruch zwischen mikroskopischem und chemischem Befund aufzuklären, sei daran erinnert, daß Jodoform wasserunlöslich ist. *A. Hözyes*¹⁷ veröffentlichte im Jahre 1879 eine sehr eingehende und interessante Arbeit über die Absorption von Jodoform und die Veränderungen, die es während der Absorption erleidet. Nach *Hözyes* löst sich Jodoform in den Körperfetten von selbst auf, läßt das Jod frei, das nunmehr mit den Blut- und Gewebssäften Jodalbumin bildet und verläßt in dieser Form die Injektionsstelle (Peritoneum oder Unterhaut) um evtl. als Metallsalz ausgeschieden zu werden.

Außerdem ist von vielen Autoren festgestellt worden, daß Jodoform schon in geringen Mengen eine starke toxische Wirkung auf die Leber ausübt, was aus meiner eigenen Arbeit auch klar hervorgeht (s. oben).

Daher sind meine Ergebnisse nicht so schwer zu erklären. Das Jodoform wird von dem Olivenöl an das Fett und die Säfte des Netzes und Bauchfells *langsam* abgegeben, jedoch in genügender Menge, um schnell über die Pfortader zur Leber geschafft zu werden, wo es eine deutliche Fettinfiltration innerhalb einer halben Stunde bewirkt. Ein großer Teil wird aber in Olivenöl zurückgehalten, welches langsam, aber zum größten Teil über die Lymphwege in den Blutstrom gelangt (siehe einleitende Zusammenfassung) und etwa auch zur Leber. Hierdurch wird der Jodgehalt auf den niedrigen Stand gebracht, den wir in den vorangehenden Versuchen gefunden haben. Dieser Stand wird durch ein langsames aber beständiges Einströmen von Fett und verändertem Jodoform in die Blutwege erhalten.

Unterbindung der Pfortader ist imstande, die früh auftretenden mikroskopischen Veränderungen in der jodoformempfindlichen Leber zu verhindern. Angesichts der vergleichsweise geringen Mengen von Jodoform, die nötig sind um eine Veränderung der Leberzellen zu erzeugen, ist es aber schwer, den Unterschied im Jodgehalt der Leber in der ersten halben Stunde chemisch nachzuweisen; eine Stunde später wird dieses aber deutlicher. *Binz* hat gefunden, daß die toxischen Wirkungen von Jodoform nicht von dem hohen Jodgehalt abhängig ist, sondern eine für die Verbindung eigentümliche Eigenschaft darstellen.

V.

Es wurden nun Untersuchungen über den Einfluß auf die Ausscheidung der intraperitoneal injizierten Substanzen durch die Galle nach der Pfortaderligatur angestellt.

Technik. Für diese langdauernden Versuche wurde Äthyl-Urethan subcutan in Dosen von 4 ccm einer 25%igen Lösung auf 1 kg Körpergewicht mit befriedigendem Erfolg verwandt.

Nach einiger Übung konnte nach dem Verfahren von *Krayer* eine kleine Glaskanüle in den Ductus choledochus ohne Schwierigkeit eingeführt werden (Ratten

besitzen keine Gallenblase). Die Galle floß mit 1—3 Tropfen binnen je 5 Minuten aus. Die Bauchhöhle wurde wie oben vernäht, das Röhrchen *in situ* gelassen und die ausfließenden Mengen in verschiedenen Zeitabständen in Proberöhrchen aufgefangen.

In den Gallengang der Ratte 77, die 240 g wog, wurde nach intraperitonealer Einspritzung von 2 ccm Ferrocyanalkalium (1%) eine Kanüle eingeführt und die Galle alle 15 Minuten in kleinen Proberöhrchen gesammelt, die je einen Tropfen verdünnte HCl und Eisenchlorid enthielten. Die einzelne Gallenportion bestand aus 2, gelegentlich 3 Tropfen. Bei der zweiten Messung, also nach etwa 10 Minuten, stellte sich die blaue Farbe des Berlinerblau ein.

Dieser Versuch wurde dann in gleicher Form wiederholt, nur wurde die Pfortader unmittelbar vor der Injektion unterbunden. Fast augenblicklich ging die Gallensekretion so stark zurück, daß nicht mehr genügend Galle für regelmäßige Analysen gewonnen werden konnten. Der erst nach 38 Minuten abfließende zweite Tropfen zeigte eine Blaufärbung mit Eisenchlorid.

Mehrere ähnliche Versuche zeigten weiterhin, daß das Aufheben des Pfortaderverschlusses sofort einen Wiederbeginn des Gallenflusses zur Folge hatte.

Aus weiteren Versuchen ging hervor, daß Ferrocyanalkalium 10 Minuten nach peritonealer Injektion in der Galle nachweisbar ist, wenn die Pfortader durchgängig ist, während sein Erscheinen erheblich verzögert ist, wenn der Injektion eine Unterbindung der Pfortader vorangeht. Die Gallensekretion selbst sinkt dadurch stark ab.

VI.

Eine von Prof. *B. Behrens* bei seinen Untersuchungen mit radioaktivem Blei im Jahre 1924 ausgearbeitete Methode bot gute Möglichkeiten zum Studium der Resorption aus dem Bauchraum und der Ausscheidung durch die Leber. Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. *Behrens*, der mir das Arbeiten in seinem Laboratorium und mit seinen Apparaten gestattete und dem ich an dieser Stelle hierfür danken möchte, wurde eine kleine Zahl von Versuchen mit dieser radioaktiven Substanz, Thorium B, ausgeführt. Leider wurde ich durch Zeitmangel an der systematischen Weiterführung und Vollendung der Versuche verhindert. Über die beiden folgenden Experimente soll jedoch hier kurz berichtet werden. (Bezüglich der Einzelheiten sei auf Prof. *Behrens*' Arbeit über „Untersuchungen über Aufnahme, Ausscheidung und Verteilung kleinster Bleimengen“¹ verwiesen.)

Behrens hat radioaktives Blei in der Galle von Ratten nach intravenösen Injektionen nachgewiesen. Um diesen Nachweis auch nach intraperitonealer Zufuhr zu versuchen, wurde einer Ratte von 175 g Körpergewicht 0,5 ccm Lösung dieser Substanz eingespritzt, nachdem vorher eine Gallengangsfistel angelegt worden war. Die Fistelgalle wurde

unter genauer Registrierung der Tropfgeschwindigkeit tropfweise auf Deckgläsern aufgefangen und getrocknet. In dem nach 10,5 Minuten erscheinenden Tropfen konnte die Substanz zum erstenmal nachgewiesen werden. Der Nachweis geschah in der Weise, daß die Deckgläser mit den getrockneten Gallenproben über Nacht mit einer photographischen Platte in Berührung gebracht wurden.

Die gleiche Menge wurde dann bei einer zweiten Ratte (Körpergewicht 180 g) intravenös eingespritzt und das Erscheinen der radioaktiven Substanz in der Galle konnte nach 4 Minuten nachgewiesen werden.

Quantitative Bestimmungen wurden für eine Ausscheidungsperiode von 3 Stunden vorgenommen, jedoch konnte eine vollständige Versuchsreihe aus äußereren Gründen nicht mehr durchgeführt werden.

Zusammenfassung.

1. Viele Substanzen, unter anderem Kaliumjod, Arsenik, gelber Phosphor, Ortho- und Metatoluylendiamin, Manganochlorid, Natriumjodid und Jodoform üben bei intraperitonealer Injektion eine starke Wirkung auf die Leber aus, die sich durch eine schwere Verfettung der Parenchymzellen verrät.

2. Diese Verfettungen stellen sich schnell, in $\frac{1}{4}$ —1 Stunde ein.

3. Die Resorption der obigen wasserlöslichen Substanzen und in etwas geringerem Maße auch von Jodoformöl geht hauptsächlich über die Pfortader, deren Unterbindung eine deutliche Verzögerung des Auftretens solcher Leberveränderungen und eine ausgeprägte Herabsetzung des Gehaltes an solchen Substanzen in der Leber hervorruft.

4. Intravenöse Injektionen der gleichen Substanzen greifen die Leber, obwohl sie die gleiche oder ein wenig größere allgemeine toxische Wirkung auf das Tier ausüben, in nur geringem Maße an. Einspritzungen unmittelbar in die Pfortader wirken dagegen selbstverständlich wie Resorptionen aus der Bauchhöhle, die auf dem Blutwege erfolgen, nur vielleicht verstärkt und schneller.

5. Der größte Teil von Kaliumjodid wird in 3—6 Stunden, Jodoform hingegen in 24—45 Stunden ausgeschieden.

6. Die aus der Bauchhöhle aufgesaugten Substanzen erscheinen nach kurzer Zeit in der Galle, wodurch ebenfalls der Weg von Giften aus dem Peritoneum durch die Leber ersichtlich ist.

7. Eine ausgeprägte „blasige Entartung“ der Leberzellen wird durch Natriumjodid und in weniger deutlichem Maße durch Phosphor hervorgerufen.

8. Es ergibt sich mithin für künftig auch bei therapeutische Möglichkeit, die Leber von der Bauchhöhle aus auf kürzestem Wege zu beeinflussen.

Schrifttum.

- ¹ Behrens, B.: Untersuchungen über Aufnahme, Ausscheidung und Verteilung kleinster Bleimengen. Arch. f. exper. Path. **109**, H. 5/6 (1925). — ² Binz, C.: Über Jodoform und über Jodsäure. Exper. Path. **8**, 309 (1878). — ³ Bolton, C.: Absorption from the peritoneal cavity. J. of Path. **24**, 429 (1921). — ⁴ Brown, K. P.: Peritoneal lymphatic absorption: Experimental investigation to determine the value of lymphaticostomy. Brit. J. Surg. **55** (1928). — ⁵ Clairmont u. Haberer: Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Peritoneums. Arch. klin. Chir. **76** (1905). — ⁶ Cohnheim: Die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. Z. Biol. **37** (1899). — ⁷ Cunningham, R. S.: The physiology of the serous membranes. Physiol. Rev. **6**, 242 (1926). — ⁸ Fischer, B.: Experimentelle Untersuchungen über die blasige Entartung der Leberzelle und die Wasservergiftung der Zelle im allgemeinen. Frankf. Z. Path. **28** (1922). — ⁹ Fischer, M. H.: Beiträge zur kolloidchemischen Analyse der Absorptions- und Sekretionsvorgänge (die Absorption aus der Bauchhöhle). Kolloidchem. Beih. **2**, 304 (1911). — ¹⁰ Frederick: Die Resorption des Peritoneums beim Menschen. Arch. klin. Chir. **165**, 569 (1931). — ¹¹ Flury: Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 7 B, S. 1289—1422. — ¹² Gierke, E. v.: Henke u. Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV, 1. — ¹³ Glimm, P.: Über Bauchfellresorption und ihre Beeinflussung bei Peritonitis. Dtsch. Z. Chir. **83** (1906). — ¹⁴ Goldmann, E. E.: Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen 1912. — ¹⁵ Hara: Biochem. Z. **126**, 281 (1921/22). — ¹⁶ Higgins and Graham: Lymphatic drainage from the peritoneal cavity in dogs. Arch. Surg. **19**, 453—465 (Sept. 1929). — ¹⁷ Hözyes, A.: Anmerkungen über die physiologische Wirkung des Jodoforms und über seine Umwandlung im Organismus. Arch. f. exper. Path. **10** (1879). — ¹⁸ Kendall, E. C.: Determination of iodine in connection with studies in thyroid activity. J. of biol. Chem. **43**, 149 (1920). — ¹⁹ Kendall: Endocrinology **3**, 156 (1919). — ²⁰ Kjöllerstadt: Untersuchung über die Permeabilität der Zellen. VII. Untersuchungen über die Resorption des Eiweißes und einziger seiner Abbauprodukte in der Bauchhöhle des Kaninchens. Biochem. Z. **82**, 188 (1917). — ²¹ Klapp, R.: Über Bauchfellresorption. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **10** (1902). — ²² Klein: Absorption of toxins from the peritoneal cavity. Amer. J. Surg. **39**, 56—59 (1925). — ²³ Krayer, O.: Über Verteilung und Ausscheidung des Jods nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen. Arch. f. exper. Path. **128**, H. 1/2 (1928). — ²⁴ Notkin, J. A.: Die Aufsaugung in den serösen Höhlen. Virchows Arch. **255** (1925). — ²⁵ Okuneff, N.: Studien über parenterale Resorption. Biochem. Z. **147** (1924). — ²⁶ Okuneff, N.: Studien über Beeinflussung der intraperitonealen Resorption von Trypanblau. Biochem. Z. **161**, 1—8 (1925). — ²⁷ Peiser: Zur Pathologie der bakteriellen Peritonitis. Bruns Beitr. **45** (1905). — ²⁸ Prima, C.: Über die Resorptionsfähigkeit des Bauchfells gesteigerter Darmperistaltik. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36** (1923). — ²⁹ Putnam, T. J.: The living peritoneum as a dialyzing membrane. Amer. J. Physiol. **63**, 548 (1923). — ³⁰ Rössle, R.: Sitzgsber. Ärztevereins München, 14. 12. 10. Münch. med. Wschr. **1911**, Nr 5. — ³¹ Rubin, I. C.: Functions of the great omentum. Surg' etc. **12**, 117 (1911). — ³² Schnitzler u. Ewald: Zur Kenntnis der peritonealen Resorption. Dtsch. Z. Chir. **41** (1895). — ³³ Shipley and Cunningham: Studies on absorption from serous cavities. I. The omentum as a factor in absorption from the peritoneal cavity. Amer. J. Physiol. **40**, 75 (1916). — ³⁴ Shipley and Cunningham: The histology of blood and lymphatic vessels during the passage of foreign fluids through their walls. II. Studies on absorption from serous cavities. Anat. Rec. **11**, 181 (1916). — ³⁵ Sturm u. Veil: Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925). — ³⁶ Suzuki, S.: Über die Resorption im Omentum majus des Menschen. Virchows Arch. **202** (1910).