

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.

Eiweiß Trockensubstanz und Verfettung der menschlichen Leber in Beziehung zum histologischen Bild.

Von

W. EGER, Mainbernheim.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. November 1944.)

In früheren Untersuchungen über Trockensubstanz und Fettgehalt menschlicher Lebern wurde gezeigt, daß Unterschiede des Trockensubstanzgehaltes im wesentlichen vom Fettgehalt bestimmt werden. Bei Berücksichtigung feinerer Differenzen, die offensichtlich mit der Fettinfiltration in keiner Beziehung standen, und ihrem Vergleich mit dem histologischen Bild waren uns Veränderungen aufgefallen, über die zunächst beim alleinigen Vorliegen der obigen Bestimmungen nur Vermutungen ausgesprochen werden konnten. Nach einer erneuten Untersuchung an 250 menschlichen Lebern, an denen außer Trockensubstanz und Fettgehalt auch Glykogen, Harnsäure, Indikan, Stickstoff und Rest-N bestimmt wurden, bestand nun die Möglichkeit, etwas mehr über die Faktoren auszusagen, die das histologische Bild beeinflussen. Darüber soll in der vorliegenden Untersuchung berichtet werden.

Die Methodik der Verarbeitung des Materials blieb dieselbe, wie in der früheren Untersuchung. Diesmal wandten wir für das Trocknen im Exsiccator Hochvakuum an, um das Verfahren zu verbessern. Über die Methodik der anderen Bestimmungen wird in weiteren Mitteilungen berichtet.

Zunächst wollen wir uns mit den Ergebnissen der Trockensubstanzbestimmung befassen. Die Wiedergabe der Einzelwerte, sowie ihre Besprechung erübrigt sich; denn die Werte decken sich völlig mit den der früheren Untersuchungsreihe. Der vorliegende Befund bedeutet also eine volle Bestätigung der damaligen Ergebnisse und Folgerungen, die daraus gezogen wurden. Lediglich fand sich diesmal eine geringere durchschnittliche Gesamttrockensubstanz bei Kindern gegenüber Erwachsenen mit einem echten Unterschied ($26,71\% \pm 0,41$ gegenüber $23,62\% \pm 0,47$; Diff. 3,09, Streuung $\pm 0,62$). Die Differenz war nicht, wie man wiederum annehmen möchte, durch einen höheren Wassergehalt der kindlichen Leber, sondern durch einen höheren durchschnittlichen Fettgehalt des Organs beim Erwachsenen bedingt. Die Abweichung gegenüber der ersten Untersuchung erklärt sich aus der um die Hälfte geringeren Zahl kindlicher Leber der vorliegenden Reihe und dem Fehlen hochgradiger

Verfettungen, wie sie in der ersten Untersuchung in Einzelfällen bei Kindern bestand. Nach Abzug des Fett- und Glykogengehaltes, der uns diesmal bekannt war, glichen sich die Unterschiede völlig aus (20,18% zu 19,67%), so daß auch in diesem Punkt zur vorhergehenden Untersuchung Übereinstimmung erzielt wurde. (Die nach Abzug von Glykogen und Fett verbleibende Trockensubstanz nannten wir Eiweißtrokensubstanz, s. EGER und KLAERNER.)

Die Kenntnis des Glykogengehaltes gestattete es, einen Faktor sicher zu beurteilen, von dem ein wichtiger Einfluß auf den Trockensubstanz-

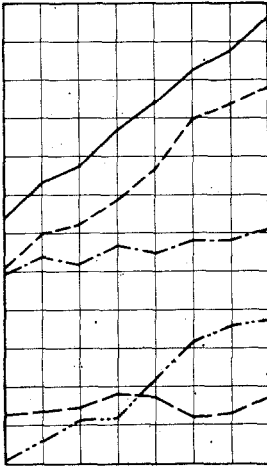


Abb. 1. Graphische Darstellung des Glykogen- und Fettgehaltes von Normallebern in Beziehung zum Gesamttrockengewicht.

— Gesamttrockengewicht,
 ---- Trockengewicht nach
 Fettextraktion,
 - · - Eiweißtrokensubstanz,
 — Fettgehalt,
 - · - Glykogengehalt.

gehalt zu erwarten war. Die Auswertung der Mengenbestimmung brachte den Einfluß sinnfällig bei den sog. Normallebern zum Ausdruck. Die graphische Darstellung des Glykogen- und Fettgehaltes in Beziehung zum Gesamttrockengewicht zeigt in dem parallelen, aufsteigenden Verlauf der Glykogen- und Gesamttrockengewichtskurve den führenden und bestimmenden Einfluß des Glykogens auf das Verhalten der Gesamttrockensubstanz, während die Fettgehaltskurve mit ihrem annähernd horizontalen und damit parallelen Verlauf zum Eiweißtrokensubstanzgewicht keine Rolle für die Zunahme der Gesamttrockensubstanz spielt (s. Abb. 1).

Bei den Lebern des Sektionsgutes liegen die Verhältnisse umgekehrt. Hier steigt die Fettgehaltskurve an, während die Glykogenkurve horizontal verläuft und damit die geringe Bedeutung für die Veränderung des durchschnittlichen Gesamttrockengewichts aufzeigt. Im einzelnen jedoch macht sich der Glykogengehalt mitunter auch hier beträchtlich bemerkbar.

Bei den sog. Normalfällen fiel im Vergleich zu den übrigen Lebern ein ungewöhnlich hoher durchschnittlicher Trockensubstanzgehalt auf. Wir bezogen den Befund zuerst auf eine fast vollständige und rasche Entblutung, wie sie für den größten Teil der Normalfälle anzunehmen und nach dem makroskopischen Aussehen der Leber zu erkennen war. Die Glykogenbestimmung deckte aber in diesen Fällen einen ungewöhnlich hohen Gehalt an diesem Stoff (bis zu einem Viertel der Gesamttrockensubstanz) auf. Nach Abzug des Glykogen- und Fettgehaltes blieb ein Eiweißtrokensubstanzgewicht mit fast demselben Wert wie bei den krankhaften Fällen übrig (21,32% zu 20,18%). Im einzelnen hatten wiederum

die stark entbluteten Normalfälle ein nur wenig höheres Eiweißrockengewicht als die übrigen Normalfälle. Wir können daraus mit Recht schließen, daß der Blutgehalt nur eine geringe Rolle für das Gesamtrockengewicht der Leber spielt. Der Befund wurde durch den Vergleich mit den histologischen Bildern bestätigt. Wir machten dabei immer wieder die Erfahrung, daß prall gefüllte Capillaren und ausgeprägte Stauungslebern nicht nur in der Gruppe mit niedrigem Eiweißgewicht zu finden, also mit einer vermehrten Flüssigkeitsaufnahme nicht gleichzusetzen waren.

Wir versuchten am Anfang auch den Blutgehalt der Leber nach der von DENEKE angegebenen Methode zu erfassen. Dabei muß man vorher den Hämoglobingehalt des Lebervenenblutes feststellen. Die Untersuchung scheiterte daran, daß in unserem Material die meisten Fälle sedimentiertes Blut in den Lebervenen enthielten und dadurch völlig ungenaue Werte erzielt wurden. Nach etwa 100 Bestimmungen stellten wir die Untersuchungen ein.

Die Eiweißrockensubstanz ergab Werte von 16—29%, berechnet auf das Feuchtgewicht mit einer typisch verlaufenden Häufigkeitskurve, die einen Gipfel zwischen 21 und 22% zeigt. Die Schwankung der Werte nach oben und unten ist beträchtlich. Die Abweichung kann im wesentlichen durch verstärkte Wasseraufnahme (Ödem), bzw. durch hohen Eiweißgehalt erklärt werden. Stoffe wie Harnsäure oder Indican haben darauf bei ihrem geringen Gesamtgehalt keinen merkbaren Einfluß. Die starken Unterschiede im relativen und tatsächlichen Eiweißgehalt ließen die Vermutung berechtigt erscheinen, dafür einen Ausdruck im histologischen Bild zu finden. Den vergleichenden Untersuchungen legten wir also das Eiweißrockengewicht zugrunde. Fälle mit einem abnorm hohen Fettgehalt (etwa über 12%/Feuchtgewicht) ließen wir unberücksichtigt, da die erste Untersuchung bei hohen Verfettungsgraden einen erheblichen Eiweißverlust der Leber aufgezeigt hatte und die Übereinstimmung des histologischen Bildes mit diesem Befund ohne weiteres gegeben war. Ebenso verwandten wir nicht die kindlichen Lebern, um nicht die Untersuchung zunächst durch unübersichtliche Faktoren zu komplizieren. Für die histologische Betrachtung wurde das Material nach unseren Gewichtsbestimmungen in 3 Gruppen mit niedrigem (unter 20%), normalem (20 bis 23%) und hohem Eiweißrockensubstanzgehalt (über 23%) geordnet. Wir gingen dann von den extrem niedrigen und hohen Werten aus und suchten hier erst einmal Unterschiede im histologischen Bild zu erfassen. Dabei stießen wir zwangsläufig auf eine Veränderung, die zu suchen nicht beabsichtigt war und deren nähere Betrachtung nach der ausgedehnten Diskussion in der modernen Pathologie eher abschreckte als anzog, nämlich auf das Bild, das wir heute im allgemeinen mit RÖSSLE als seröse Entzündung bezeichnen. Wir wollen uns nicht auf eine Debatte über die Berechtigung der Bezeichnung einlassen, sondern mit dem Namen lediglich eine bekannte Veränderung charakterisieren, sie in Beziehung zu unseren

objektiven Gewichtsbestimmungen setzen und daraus unsere Folgerungen ziehen.

Der Vergleich also der Fälle mit extrem hoher und niedriger Eiweiß-trockensubstanz zeigte offensichtlich das gehäufte, ausgeprägte Vorkommen einer serösen Entzündung in der letzten Gruppe. Die Veränderung blieb der Hauptunterschied. Im einzelnen ergab sich folgendes. Bei den hohen Eiweißwerten kam demnach das Bild der serösen Entzündung überhaupt nicht oder nur fraglich oder spärlich vor. Das Protoplasma der Zellen war im allgemeinen mehr homogen, dicht, eher eosinophil und mit etwas verschwommenen Zellgrenzen (s. Abb. 3 c), abgesehen natürlich von den Fällen, wo ein reichlicher Glykogen- oder feintropfiger, peribiliärer Fettgehalt die bekannte aufgelockerte Protoplasmastruktur verursachte. In diesen Fällen fanden sich aber einzelne Zellen oder Zellgruppen, deren ebenso aufgelockertes Protoplasma nicht durch Speichersubstanzen, nach den Trockenwerten aber auch nicht durch eine ungewöhnliche Wasseraufnahme zu erklären war. Wir glauben, daß es sich dabei um rasch zu Zucker abgebautes Glykogen handelt, das die Plasmastruktur im Augenblicke der Fixierung hinterläßt. Das in Zucker umgewandelte Glykogen wird aber histologisch und chemisch nicht mehr erfaßt, andererseits durch die Art der Extraktion nicht mit herausgelöst, so daß der Zucker im Eiweißtrockengewicht erscheint. Auf diese Weise kann dieses histologische Bild, in manchen Fällen bis zu einem gewissen Grade die Erhöhung der Eiweißtrockensubstanz erklärt werden. Im übrigen ergibt sich eine tatsächliche Eiweißzunahme unter relativem Wasserverlust. Ob es sich dabei lediglich um eine Speicherung oder eine Stoffwechselstörung handelt, möchten wir offen lassen.

TERBRÜGGEN setzte sich mit dieser Frage in ähnlichen Untersuchungen auseinander, wobei er auf anderem Wege eine tatsächliche Eiweißzunahme der Leber bei Hirnprozessen, Peritonitiden und Pneumonien fand. Unsere Fälle weisen eine Anzahl von Hirnprozessen, eine Peritonitis und einen Ileus, auf der anderen Seite aber eine ebenso große Zahl von Erkrankungen auf, die kein einheitliches Bild ergeben. Es erscheint zweifelhaft, ob die erwähnten Krankheiten direkt etwas mit der Zunahme des Eiweißgehaltes zu tun haben, zumal sie ebenso in den anderen Gruppen vorkommen.

In der Gruppe der niedrigen Eiweißtrockensubstanz war also das Bild der serösen Entzündung ausgeprägt und häufig zu finden. Es erübrigt sich nach den klassischen Untersuchungen RÖSSLES, die Veränderungen näher zu beschreiben. Man kann zunächst nur feststellen, daß sie mit einer tatsächlich vorhandenen, zum Teil erheblichen Wasseraufnahme in der Leber verbunden sind. Wie wir schon oben betonten, können wir dabei einem erhöhten Blutgehalt keine entscheidende Rolle beimessen.

Nun war aber gerade in dieser Gruppe eine Beobachtung bemerkenswert. In einer Anzahl von Fällen ließ sich eine derartige Veränderung nicht nachweisen. Wiederum durch Vergleich mit den Lebern mit hohem

Eiweißgehalt konnten wir an der Protoplasmastruktur vor allem solcher Fälle, die das Bild der serösen Entzündung nicht aufwiesen, eine immer wieder bestätigte charakteristische Veränderung herausarbeiten. Während wir bei den hohen Eiweißwerten das Protoplasma als homogen und mehr eosinophil beschrieben, fanden wir hier in den charakteristischen Fällen eine feinporige oder feinschwammige Struktur mit einer eher basophilen Färbung. Es kann sich nach den objektiven Gewichtsbestimmungen dabei nur um den Ausdruck einer vermehrten Flüssigkeitsaufnahme der Zelle, also um ein Zellödem handeln (s. Abb. 2).

Nach diesen Befunden wurde die Gruppe mit 20—23% Eiweißrockensubstanz betrachtet und ausgesondert. Dabei konnte man

bemerken, wie die Veränderungen ineinander übergingen und die Grenzen zwischen den beiden Extremen sich verwischten, eine für biologisches Material verständliche Feststellung. Wir hatten aber doch den Eindruck, daß das Bild der serösen Entzündung und des Zellödems mehr nach der unteren Gruppe, der negativen Befund sich nach der höheren Gruppe

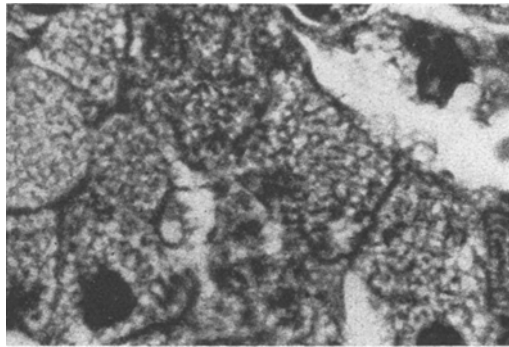


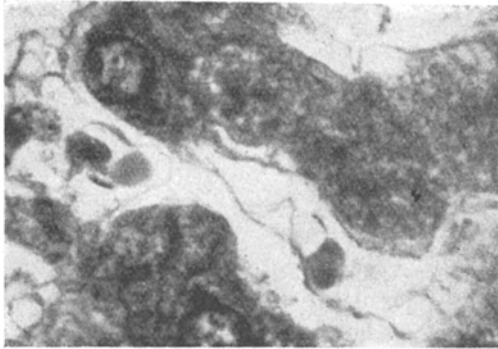
Abb. 2. Ausgeprägtes Ödem der Leberzelle bei niedrigem Eiweißrockengewicht (19,07%). Formolfixierung. HE-Färbung.

neigte. Um den Eindruck auf eine sichere Grundlage zu stellen, werteten wir das Material zahlenmäßig aus. Wir nahmen jetzt als Ausgangspunkt den histologischen Schnitt, untersuchten ihn auf Zellödem und seröse Entzündung und teilten die Befunde in 3 Gruppen, eine deutlich positive, spärliche und eine negative oder fragliche Gruppe. Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis.

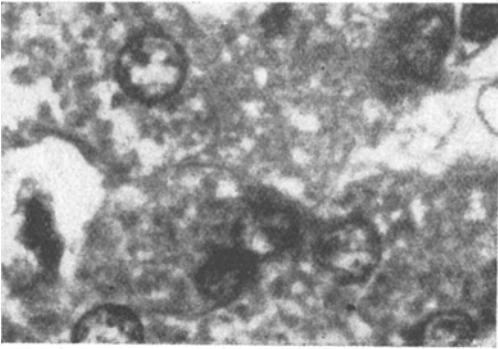
	+	spärlich	negativ
bis 20%	36	12	4
20—21%	13	13	9
21—22%	7	7	17
22—23%	0	3	16
23 und mehr	3	6	15

Die Zahlen sind eindeutig. Die wenigen negativen oder positiven Fälle in den extremen Gruppen können das Ergebnis nicht beeinträchtigen. Man sieht eine Grenze der Veränderungen bei etwa 21—22%. Dieses Eiweißrockengewicht entspricht den normalen Fällen.

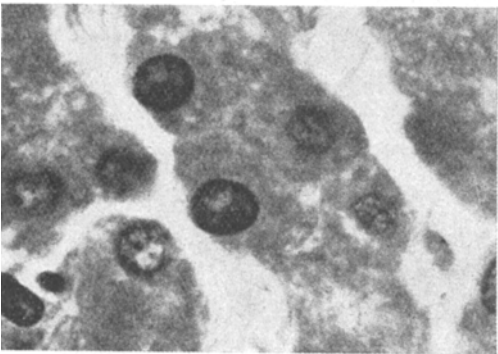
Auf die Fragen, bei welchen Erkrankungen man das Bild der serösen Entzündung findet, möchten wir nicht näher eingehen. Wir verweisen dazu auf die einschlägigen



a



b



c

Abb. 3a - c. Der Typ des histologischen Bildes bei niedrigem, mittlerem und hohem Eiweißtrockengewicht. a Das Bild der serösen Entzündung, körniges Protoplasma, links leichtes Zellödem (17,95 %). b Wolkiges Protoplasma mit basophilen Körnern (20,72 %). c Homogenes, mehr eosinophiles Protoplasma (29,72 %). Formolfixierung. HE-Färbung.

Arbeiten von RÖSSLE, EPPINGER, ZINK u. a. Die Erkrankungen sind zahlreich, besonders wenn man EPPINGER und seine Schüler anführt. Man muß sich dann eigentlich fragen, bei welcher Erkrankung die Veränderung nicht vorkommt. Auch in unserem Material ist das Bild sehr wechselnd. Man kann vielleicht ein gewisses Vorherrschen septisch toxischer Erkrankungen ablesen, die makroskopisch im allgemeinen das Bild der trüben Schwellung verursachen. Es ist aber hervorzuheben, daß ziemlich häufig diese Veränderung nicht allein mit einer Wasseraufnahme, also Absinken des Eiweißtrockengewichtes einhergeht, sondern meist ein mittleres Eiweißtrockengewicht behält. Mit der Vergrößerung der Leber muß dadurch eine tatsächliche Eiweißvermehrung einhergehen, wie es HOPPE-SEYLER u. TERBRÜGGEN u. a. auf andere Weise schon feststellten. TERBRÜGGEN bezeichnet daher mit Recht diese Veränderung als Eiweißschwellung.

Für uns war bemerkenswert, daß man das Bild der serösen Entzündung auch unter Fällen fand, die keine Wasseraufnahme, vereinzelt sogar eine Wasserabnahme zeigten, und auch sog. Normalfälle diese Veränderung aufwiesen. Während der Befund bei letzteren in Vergiftungsfällen mit Kohlenoxyd als Folge einer Hypoxämie ver-

ständig ist, wird die Erklärung beim Erhängten schon schwieriger. EPPINGER, der ebenfalls in einem solchen Fall eine seröse Entzündung fand, gibt an, es käme dabei nicht zum sofortigen Herzstillstand und deshalb in dem noch zirkulierenden Blut zu einer Anoxämie. Wenn man die Erklärung noch gelten lassen will, so wird folgender Fall auf diese Weise unerklärbar. Ein etwa 40jähriger Soldat im Dienst, völliges Wohlbefinden, die unmittelbare Vorgeschichte bekannt, ohne jede erkennbare Einwirkung, keine Überbeanspruchung, mit einer geringen Coronarsklerose, frischem thrombotischem Verschluß und ganz akutem Exitus. In der Leber seröse Entzündung. Jede Erklärung müßte gesucht erscheinen, die Veränderung damit unverständlich, wenn man nicht zwangsläufig die Frage nach einem Kunstprodukt oder postmortalem Vorgang aufwerfen würde. Diese Frage ist durch die Untersuchung GLOGGENGLASSERS dahin beantwortet worden, daß das Bild der serösen Entzündung als Kunstprodukt auftreten kann. Ehe wir uns zu der Frage einer postmortalen Veränderung äußern, möchten wir auf Grund unserer Befunde erst einmal Klarheit darüber gewinnen, wie es zu diesem Bild kommt. Es soll dabei durch die geschädigte Capillarwand sich eiweißhaltige Flüssigkeit in die DISSESchen Räume ergießen. Der Vorgang ist zunächst als Filtration zu denken (EPPINGER), die nur mit einem gewissen Überdruck vor sich gehen kann, der in diesem Fall in der Capillare gegenüber dem DISSESchen Raum herrscht. Wenn das Filtrat nun in diesen Raum (zunächst wohl ein Spalt ohne Inhalt) tritt, muß entweder die Leberzelle oder die Capillarwand ausweichen, um Raum für das Filtrat zu schaffen. Nach den histologischen Bildern scheint sich wenigstens in den ersten Stadien die Zelle nicht zu verschmälern, also nachzugeben. Ein Ausweichen der Capillarwand nach dem Lumen zu, also nach der Seite des Filtrationsüberdruckes, erscheint höchst unwahrscheinlich. Um diesen Vorgang überhaupt zu erklären, müßte man dann schon zu den Vorstellungen einer anomalen Osmose mit Änderung der elektrischen Ladung der Capillarmembran greifen. Einrisse der Capillarwand sind erst in späteren Stadien festzustellen (RÖSSLE, EPPINGER), wodurch eine Unterspülung der Capillarwand mit Blutflüssigkeit denkbar wäre. Die Tatsache der Wasseraufnahme in die Zelle (das Zellödem), das wir oben näher schilderten und vorwiegend in der Gruppe mit dem Bild der serösen Entzündung fanden, legte uns den Gedanken nahe, darin überhaupt das Vorstadium zu der weiteren Veränderung zu sehen. Es wird danach zuerst eine Wasseraufnahme in die Zelle stattfinden, durch Osmose usw. leicht erklärlich, und dann eine Wasserabgabe in den DISSESchen Raum, wobei vielleicht ein akuter massiver Vorgang die Abhebung der Capillarwände bewirkt. Unter dieser Vorstellung braucht kein Zellödem vorauszugehen, sondern das Zellwasser kann ebenfalls unter Änderung des kolloidosmotischen Druckes und des Quellungszustandes des

Protoplasmas (Schrumpfung) abgegeben werden. GLOGGENGIESSER deutet einmal in seiner Arbeit vermutungsweise eine solche Wasserabgabe der Zellen mit Abhebung der Capillarwand an. Die histologischen Bilder können durchaus für ein derartiges Geschehen sprechen. Was als Kompression und Verschmälerung der Zelle erscheint, braucht nicht in jedem Falle eine solche zu sein, sondern kann eine Verdichtung des Protoplasmas durch Wasserabgabe an die Umgebung bedeuten. Mit dieser Ausschwemmung des Wassers wird eine Ausschwemmung von löslichen Eiweißbestandteilen einhergehen. Es ist bemerkenswert, daß DENEKE und TERBRÜGGEN in einer neuesten Untersuchung zu einer ähnlichen Vorstellung durch ganz andere Experimente kommen. Sie fanden nach Allylformiatvergiftung an Tieren einen erheblichen Eiweißverlust der Leber und erklären ihn mit einer Ausschwemmung, indem mit dem Serumstrom im DISSESchen Raum, der vom Blut her eingetreten ist, auch Eiweiß aus den Zellen in die Lymphräume abgeschwemmt würde. Sie bezeichnen den Vorgang als akute Atrophie. Es ist vorstellbar und nach den histologischen Bildern anscheinend möglich, daß der akute Wasseraustritt aus den Zellen nicht überall gleichmäßig vor sich geht, sondern an umschriebener Stelle zu Ausstülpungen der Capillarwand und zu ihrem Einriß führt. Durch diesen Riß können Erythrocyten eintreten. Der ganze eben geschilderte Ablauf ist durchaus sowohl als intravitaler wie postmortaler Ereignis denkbar.

Mit der Annahme eines postmortalen Geschehens möchten wir es aber nach den Untersuchungen von RÖSSLE nicht in Zweifel ziehen, daß das Bild der serösen Entzündung auch intravital und auf dem bisher angenommenen Weg entstehen kann. Unsere fast völligen Unkenntnisse über das, was sich an biologischen Membranen abspielt, würde eine solche Ablehnung verbieten. Wir halten aber unsere Annahme für gut begründet und für ein gutes Hilfsmittel, manche noch unklare Vorstellung zu beseitigen. Daß der Vorgang auch postmortal eintritt, dafür sprechen die am Anfang dieser Betrachtung gegebenen Einwände und unseres Erachtens die zweifellos postmortalen Ausschwemmungsbilder von Glykogen (KAUFMANN). Man sieht diesen Stoff am Rand der Zelle angesammelt, man findet ihn im DISSESchen Raum fein verteilt oder an der äußeren Capillarwand angereichert und diese gewissermaßen abgrenzend und in der Capillare. Solche Bilder können eigentlich nur durch einen Flüssigkeitsstrom von der Zelle zur Capillare entstehen. Damit erhebt sich die Frage, wann nach dem histologischen Befund ein postmortales oder intravitaler Geschehen anzunehmen ist. Eine Beantwortung aus dem histologischen Präparat erscheint sehr schwierig. Auch die Trockensubstanzbestimmung könnte nur einen Hinweis, aber keine Entscheidung bringen.

Vor der Frage postmortal oder intravital steht man immer wieder bei der Betrachtung der Leber des Sektionsmaterials.¹ Das Problem wird durch das Wort

Autolyse umrissen. Wir wollen auf die Literatur dazu nicht eingehen, sondern nur auf die Diskussion von UMBER, EUGEN FRÄNKEL und HAUSER, auf die Arbeit von PICK und HASHIMOTO und auf die Stellungnahme von RÖSSLE, KAUFMANN und EPPINGER hinweisen. Über die Tatsache der Veränderung des histologischen Bildes durch postmortale autolytische Vorgänge besteht kein Zweifel. Andererseits kann man mit gutem Grund ähnliche intravitale Prozesse annehmen. EPPINGER sieht in diesem Fall den Unterschied der Funktion der Enzyme im lebenden und toten Organismus nur darin, daß im Organismus mit intakter Zirkulation der Abtransport der Spaltprodukte sich in geregelten Bahnen bewegt, während im toten Körper der regulierende Mechanismus fehlt. Wenn die Vorstellung richtig ist, müßte man bei postmortaler Autolyse die Abbauprodukte als erhöhten Rest-N nachweisen können, gegenüber einem normal hohen oder wenig erhöhten bei intravitale Autolyse. Dieser Punkt soll in einer weiteren Untersuchung an Hand der Stickstoff- und Rest-N-Bestimmungen geprüft werden.

In diesem Zusammenhang wollen wir noch auf die bekannte Erscheinung der Dissoziation der Leberzellen eingehen. Sie wird von EPPINGER in seinem bekannten Schema als zweites Stadium im Geschehen der serösen Entzündung angesehen. Beim Betrachten der Lebern gewinnt man auch unbedingt den Eindruck, daß die Dissoziation in vielen Fällen als Vorstufe das Bild der serösen Entzündung aufweist. Die Dissoziation ist aber andererseits histologisch ein wohlbekannter Ausdruck beginnender postmortaler Autolyse. Es soll uns kurz dazu die Frage beschäftigen, was sich überhaupt beim Zustandekommen der Dissoziation abspielt. Sind es Einwirkungen auflösender Fermente, die die Zellen isolieren? Wenn das der Fall wäre, müßten bei einer ausgeprägten, offensichtlich postmortalen Dissoziation die Produkte des fermentativen Abbaues sich in einem erhöhten Rest-N demonstrieren. Das ist offenbar nicht der Fall, wie wir in weiteren Untersuchungen zeigen werden. Eine Steigerung des Rest-N läßt sich erst bei deutlich feststellbaren Auflösungserscheinungen der Zellen nachweisen. Ein fermentativer Vorgang ist danach auszuschließen. Wir möchten deshalb in Weiterverfolgung unserer obigen Gedankengänge darin ebenfalls einen akuten Wasseraustritt aus der Zelle, eine *Entquellung der Zelle*, sehen. Das Zellwasser ergießt sich dann nicht nur in den Spalt der DISSESchen Räume, sondern auch zwischen die Zellgrenzen, die Zellen schrumpfen, oder es tritt dieser Vorgang sofort ein, ohne daß ein Erguß in den DISSESchen Raum vorausgeht. Tatsächlich kann man an dissoziierten Leberzellen eine gewisse Verdichtung des Protoplasmas feststellen. Daß es dabei zu keiner Wasseraufnahme von außen her kommt, kann man an unseren Trockensubstanzbestimmungen im Vergleich zum histologischen Bild nachweisen. Die Zelle wird also aus ihrem Verband gelöst, isoliert, sie wird zur *schwimmenden Zelle* und scheint damit erst die Voraussetzung für den Angriff der organischen Fermente zu geben.

Dieser Vorgang kann zweifellos auch intravital stattfinden. Wir denken dabei vor allem an die akute gelbe Leberatrophie. Unter diesem Gesichtswinkel ist das Problem der Erkrankung vielleicht eher in einem akuten Wasserentzug (*Entquellung*)

der einzelnen Zelle mit akutem Eiweißverlust (s. DENEKE und TERBRÜGGEN) zu suchen, wobei der ganze Prozeß durch toxische oder stoffwechselchemische Einflüsse ausgelöst wird. Man muß bei einer derartigen Betrachtung der Dinge auch die Frage aufwerfen, ob man nicht an der Leberzelle zwei Nekroseformen zu unterscheiden hat, eine rein autolytische, die unter dem eben geschilderten Vorgang durch zell-eigene Fermente verursacht wird, und eine weitere Form, die wir als toxische bezeichnen wollen und durch Zutritt eines Faktors von außen her, sei es allein durch Blutplasma oder darüber hinaus noch durch einen zusätzlichen toxischen Stoff entsteht (RÖSSLE). Die Erörterung dieser theoretischen Forderung an Hand der Untersuchungen von SCHÜRMANN, TERBRÜGGEN u. a. über Nekrose und Infarkt wäre notwendig, würde aber den Rahmen der Arbeit überspannen. Eine Stellungnahme kann nur nach weiteren entsprechenden Untersuchungen erfolgen.

Die vorliegende Arbeit sollte weiterhin dazu dienen, noch einmal das Problem der Leberverfettung zu betrachten. Fettbestimmung und Aufarbeitung des histologischen Materials geschah in der früheren Weise, ebenso die Auswertung. Die histologischen Schnitte wurden nach den Verfettungstypen geordnet, wie sie SACHS angab, und nach Todesursache und Grundleiden gesichtet. Auch diesmal gelang es nicht, aus den Erkrankungen die zentrale perivaskuläre Verfettung als hypoxämische, die periphere als toxische einheitlich zu erklären. Wir könnten die damaligen Bedenken wiederholen. Bei dem Fehlschlagen einer derartigen Deutung der Verfettung mußte eine andere Grundlage gesucht werden, um die Entstehung der verschiedenen Verfettungstypen verständlich zu machen. Wir glauben, eine solche Grundlage in der von uns aufgestellten Theorie vom zentralen und peripheren Funktionsfeld des Leberläppchens gefunden zu haben (s. vorhergehende Arbeit mit KLÄRNER). Bei der Betrachtung darf man ebenso wie beim Kohlehydratstoffwechsel der Leber, worauf wir in der letzten Arbeit schon hinwiesen, nicht die peripheren Fettdepots (Fettorgane) außer acht lassen. Der Vorgang ist dann folgendermaßen zu denken: Bei erhöhtem Bedarf an Brennstoffmaterial durch Erkrankungen usw. wird zunächst der Glykogenvorrat in der Leber abgegeben und verbraucht. Der Zustrom von Zucker aus den Fettdepots durch Rückwandlung von Fett in Zucker reicht nicht mehr aus und geht anscheinend im Fettgewebe nicht rasch genug vor sich. Bei diesem Bedarf wird das Fett mit seinem hohen Calorienwert aus den Depots mobilisiert und der Leber zur Verarbeitung, bzw. zur Verbrennung zugeführt. Das Fett strömt nun mit dem Blut von der Peripherie in die Läppchenein und wird den zentralen Anteilen zur Speicherung angeboten. Das hochaktive zentrale Funktionsfeld wird sofort zur Verarbeitung schreiten, während das ruhende periphere bei geringem Angebot nichts erhält, bei stärkerem zunächst nur speichert. Die Aufarbeitung des Fettes, die Umwandlung in Zucker, die Verbrennung und die Umwandlung in Lipide (im wesentlichen in Phosphatide, EPPINGER, LEHNARTZ) dürfte unter normalen Bedingungen rasch und grundsätzlich im Zellinnern vor sich gehen. Das in Lipide verarbeitete Fett erscheint als peribiliäre zentrale Verfettung. (Auf nähere Einzelheiten des Fettstoffwechsels

können wir nicht eingehen, sondern müssen dazu auf zusammenfassende Darstellungen von GLATZEL, JOST, LEHNARTZ u. a. verweisen.) Es stimmt mit der Ansicht von SACHS überein (briefliche Mitteilung), wenn er nach seinen Untersuchungen mit dem Lumineszenzmikroskop das perivaskuläre Fett als Neutralfett, das peribiliäre als Lipoide ansehen muß. Die perivaskuläre Verfettung stellt demnach eine Speicherungsphase, die peribiliäre eine Verarbeitungsphase dar. Je nach der Beschleunigung des Fettumsatzes und dem Angebot aus der Peripherie werden nun die verschiedensten Bilder entstehen.

Im Normalfall wird das Fett im zentralen Teil aufgenommen, sofort verarbeitet und unserer histologischen Betrachtung im wesentlichen als zentrale peribiliäre Verfettung erscheinen (s. PFUHL und SCHILLER in Übereinstimmung mit den meisten unserer Normalfälle der jetzigen Untersuchung), falls man bei der Schnelligkeit der ablaufenden Reaktion die Phase der Lipoidbildung noch erfassen kann. Es steht aber dem nicht entgegen, wenn nun einzelne Fetttropfen des aus dem Blut aufgenommenen Neutralfettes im histologischen Bild nachzuweisen sind (s. SACHS) oder bei stärkerem Fettangebot durch zusätzliche Speicherung im peripheren Feld noch eine mäßige periphere perivaskuläre Verfettung neben einer zentralen peribiliären besteht (ein Normalfall bei uns). Hemmung der Fettverarbeitung im zentralen Funktionsfeld durch geringe Sauerstoffzufuhr oder toxische Stoffe wird histologisch als zentrale perivaskuläre Verfettung in Erscheinung treten, gesteigerte Tätigkeit des zentralen Feldes mit reichlichem Angebot als periphere perivaskuläre Ablagerung, da nun auch das periphere Funktionsfeld speichert, das zentrale aber beschleunigt abbaut. Schließlich kann in weiterer Steigerung der Tätigkeit das periphere Feld mit zur Umsetzung der Fette herangezogen werden. Wenn man nun noch den offenbaren Zusammenhang der peribiliären Verfettung mit der Bildung des braunen Pigmentes in die Betrachtung einbezieht, so läßt sich jede Form der Verfettung bis zur akuten braunen Atrophie (ZINK) als Ausdruck eines bis zum höchsten gesteigerten, ziemlich rasch verlaufenden Fettumsatzes und Stoffwechsels auf dieser Basis erklären. Die einzelnen Möglichkeiten sollen nicht breit erörtert, sondern nur noch einmal festgestellt werden:

Die Verfettung des Leberläppchens und ihre Form ist allein vom Fettangebot aus der Peripherie und der Fettverarbeitung durch das zentrale und periphere Funktionsfeld des Leberläppchens abhängig. Beide Faktoren werden im allgemeinen durch den Bedarf des Organismus an Verbrennungsmaterial beeinflusst. Bei dieser Betrachtungsweise stellt sich die sog. hypoxämische Verfettung als Spezialfall der zentralen perivaskulären dar. Von einer peripheren toxischen Verfettung überhaupt zu sprechen, ist abwegig, da auf dieser Basis ganz verschiedene Typen entstehen können und es sich mit morphologischen Methoden nicht wird entscheiden lassen, ob eine Funktionsstörung durch derartige Einflüsse vorliegt.

Zusammenfassung.

1. Vergleichende Untersuchungen des Eiweißrockengewichtes der Leber mit dem histologischen Bild zeigen, daß bei erhöhtem Wassergehalt der Leber in überwiegender Anzahl sich im histologischen Präparat das Bild der serösen Entzündung oder eine Plasmastruktur nachweisen läßt, die als *Zellödem* aufzufassen ist und bezeichnet wird.

2. Das Zellödem wird auf Grund der vorliegenden Befunde und theoretischer Erwägungen als ein dem Vorgang der serösen Entzündung vorausgehendes Stadium aufgefaßt. Die Füllung der DISSESchen Räume mit Flüssigkeit und Eiweiß geht dann durch Ausschwemmung des Zellwassers mit löslichen Eiweißstoffen und Schrumpfung des Protoplasmas (*Entquellung der Zelle*) vor sich. Das Ereignis kann auch ohne vorausgehendes Zellödem eintreten. Es wird als intravitales und postmortales Geschehen betrachtet.

3. In Weiterverfolgung der Gedankengänge und auf Grund der Untersuchungen dürfte der Dissoziation der Leberzellen ebenfalls ein Entquellungsvorgang der Zellen zugrunde liegen. Die Zellflüssigkeit ergießt sich dann nicht nur in die DISSESchen Räume, sondern auch zwischen die Zellgrenzen und führt zusammen mit der Verdichtung des Protoplasmas zur Isolierung der Zelle. Diese aus dem Verband herausgelöste *schwimmende Zelle* scheint erst die Voraussetzung für den Angriff autolytischer Fermente zu sein. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich eine neue Betrachtungsweise der akuten gelben Leberatrophie und die theoretische Forderung nach Unterscheidung einer *autolytischen* und *toxischen Nekrose* der Leberzelle.

4. Auf der Basis der Theorie vom *zentralen und peripheren Funktionsfeld* des Leberläppchens wird eine neue Erklärung für die Entstehung der einzelnen Verfettungstypen des Läppchens gegeben. Die Verschiedenheit der Form ist von einer gesteigerten oder gehemmten Tätigkeit beider Funktionsfelder und von einer Speicherung des aus der Peripherie einströmenden Fettes abhängig.

Literatur.

- DENEKE: Beitr. path. Anat. **105**, 303 (1941). — DENEKE u. TERBRÜGGEN: Beitr. path. Anat. (im Erscheinen). — EGER: Virchows Arch. **312**, 270 (1944). — EGER u. KLÄRNER: Virchows Arch. (im Erscheinen). — EPPINGER: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — FRÄNKEL, EUGEN: Dtsch. med. Wschr. **1920** **1**, 225. — GLATZEL: v. BERGMANN u. STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, S. 477. Berlin: Springer 1941. — GLOGGENGIESSER: Virchows Arch. **312**, 64 (1944). — HAUSER: Dtsch. med. Wschr. **1921** **1**, 644. — HOPPE-SEYLER: Krkh.forsch. **6**, 323 (1928). — JOST: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. V, S. 996. 1928. — KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Leipzig: de Gruyter & Co. 1931. — LEHNARTZ: Einführung in die chemische Physiologie. Berlin: Springer 1938. — PICK u. HASHIMOTO: Arch. exper. Path. (D.) **75**, 89 (1914). — PFUHL: v. MÖLLENDORFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. V/2, S. 291. 1932. — RÖSSLE: HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1, S. 243. 1930. — Virchows Archiv. **291**, 1 (1933); **311**, 252 (1943). — SACHS: Virchows Arch. **307**, 253 (1940). — SCHILLER: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **51**, 309 (1942). — TERBRÜGGEN: Verh. dtsch. path. Ges. **1937**, 171. — Beitr. path. Anat. **98**, 264 (1937). — SCHÜRMANN: Verh. dtsch. path. Ges. **1936**, 234. — UMBER: Dtsch. med. Wschr. **1919** **1**, 538. — ZINK: Z. Kinderhk. **62**, 782 (1941).