

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.

Der Stickstoff- und Reststickstoffgehalt menschlicher Lebern in Beziehung zum histologischen Bild.

Von

W. EGER, Mainbernheim.

(Eingegangen am 10. Februar 1945.)

Wie schon in der vorhergehenden Arbeit erwähnt wurde, war an den zur Verfügung stehenden 250 Lebern auch der Stickstoff-(N)- und Rest-N-Gehalt (nicht Eiweißstickstoff) bestimmt worden. Diese Untersuchung sollte nicht so sehr frühere Ergebnisse von HOPPE-SYLER, UMBER und TERBRÜGGEN bestätigen und durch die größere Zahl erweitern, sondern vor allem den chemischen Wert in enge Beziehungen zum histologischen Bild stellen. Dabei spielte die Frage nach den Erkrankungen, die die Leberveränderungen begleiteten oder vielleicht verursacht hatten, eine untergeordnete Rolle. Einige Ergebnisse der Untersuchung wurden in der letzten Arbeit schon angedeutet. Sie sollen nun ausführlich erläutert werden.

Zur Methodik. Von dem scharf im Exsiccator getrockneten Material wurden für die N-Bestimmung etwa 25—30 mg, für die Rest-N-Bestimmung etwa 90 bis 100 mg genau eingewogen. Zur N-Bestimmung wurde das Material quantitativ in einen Veraschungskolben gebracht und dann die übliche Veraschung und N-Bestimmung nach KJELDAHL in der Modifikation von PARNASS und WAGNER durchgeführt (Mikro-Kjeldahl). Der Rest-N wurde nach BANG bestimmt (RONA), das Material dazu in kleinen Reagensgläsern eingewogen, mit 2 ccm der vorgeschriebenen Extraktionsflüssigkeit überschichtet und etwa 12 Stunden unter mehrfachem Umrühren mit einem feinen Glasstäbchen stehen gelassen, dann filtriert, mit 2mal 1 ccm Aqua dest. nachgespült und das Filtrat wieder in derselben Weise wie oben verarbeitet. Jede Bestimmung als Doppelbestimmung zur Kontrolle eines exakten Arbeitens. Auf die Weise wurden etwa 1000 Bestimmungen durchgeführt.

Bei Berechnung der Prozentwerte des N und Rest-N tauchten wiederum dieselben Fragen auf, die schon in den vorhergehenden Arbeiten erörtert wurden. Es wird deshalb auf diesen Punkt nicht näher eingegangen, sondern dazu auf diese Arbeiten verwiesen. Für die Auswertung standen die Werte, berechnet aufs Feuchtgewicht, Gesamt-trockengewicht, Trockengewicht nach Fettextraktion und auf das Eiweiß-trockengewicht zur Verfügung. Die starken Schwankungen des Fett-, mitunter auch des Glykogengehaltes, ließen es von vornherein geraten erscheinen, die Prozentwerte entweder nur auf der Basis des Feuchtgewichtes oder

des Eiweißtrockengewichtes zu betrachten. Aber auch beim Feuchtgewicht mußten sich Fett- und Glykogengehalt bemerkbar machen und die Zahlen entsprechend beeinflussen. Ich stütze mich deshalb in der Hauptsache auf die Werte berechnet auf das Eiweißtrockengewicht. Sie scheinen mir gerade für diese Untersuchung den wirklichen Verhältnissen am ehesten zu entsprechen.

Die Normalleberen weisen einen N-Gehalt von 11—13,5% mit einer einzigen Ausnahme von 16,45% auf, wobei 11% mit 7, 12% mit 7 und 13% mit 5 Fällen vertreten ist. Danach kann ein N-Gehalt von 11—13% in der Regel als normal angesehen werden, vereinzelt aber auch eine Steigerung bis zu 16% vorkommen. Schon an den Normalfällen wurde trotz der kleinen Zahl untersucht, wodurch der Anstieg des N bedingt sei. Eine Abhängigkeit vom Rest-N, dem Harnsäure- oder Indican gehalt oder dem Wassergehalt ist nicht festzustellen. Dagegen sieht man einen Anstieg des Fettgehaltes, der bei den höheren Werten von 13,5 und 16,45% N besonders eindrucksvoll in Erscheinung tritt.

Bei Kindern und Erwachsenen der pathologischen Leber liegen die Zahlenverhältnisse etwas anders. Die zahlreichsten Fälle finden sich bei Kindern von 13—14%, und zwar bei 13% 24, bei 14% 18 Lebern, während 11 und 12% nur je 2 Fälle aufweisen und über 15% nur 1 Fall von 15,3% vorkommt. Erwachsene zeigen eine größere Streuung. Hier liegen die meisten Fälle zwischen 12—16%, und zwar bei 12% 16, bei 13% 47, bei 14% 53 und bei 15% 12 und nur 2 Fälle bei 11% und einer bei 16,2% und 5 Fälle bei 17%. Es ergibt sich danach im wesentlichen ein Durchschnittsgehalt von 12—16%, wobei 13 und 14% ihrem Vorkommen nach das Feld beherrschen. Gegenüber den Normalfällen mit 11—13% im Durchschnitt besteht also bei den pathologischen Fällen eine Erhöhung auf 13—15% im Durchschnitt. Der Vergleich mit den anderen Untersuchungsergebnissen zeigt sowohl bei den Kindern wie bei den Erwachsenen in Übereinstimmung mit den Verhältnissen an den Normalfällen keinerlei Abhängigkeit des N-Gehaltes vom Rest-N, der Harnsäure, dem Indican und dem Wasser- und Trockensubstanzgehalt, dagegen wieder eine deutliche Zunahme mit dem Fettgehalt. Diese Feststellung erklärt zunächst ganz allgemein den durchschnittlich erhöhten N der pathologischen Fälle gegenüber den normalen, da die letzteren einen wesentlich geringeren Fettgehalt aufweisen. Im besonderen gibt der Befund einen Hinweis dafür, daß es sich bei den Fetten, die die N-Zunahme bewirken, um N-haltige Substanzen, um Lipoide, handelt. Es würde mit den in der letzten Arbeit erörterten Vorstellung übereinstimmen, wenn man hinter den Substanzen im wesentlichen Phosphatide als Phase beim Fettum- und -abbau vermutet. Darüber hinaus wäre weiter zu schließen, daß bei stärkerem Fettgehalt eine gleichzeitige Erhöhung des N-Gehaltes die volle Funktionstüchtigkeit des Leber-

lappchens für die Fettverarbeitung, ein durchschnittlicher N-Gehalt oder gar ein erniedrigter dagegen eine Hemmung oder eine Schädigung der Läppchenfunktion anzeigt. (Das vorliegende Material sollte später zu dieser Frage untersucht werden.)

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang besonders ein Normalfall mit dem hohen N-Gehalt von über 16%. Er zeichnet sich entsprechend durch einen ungewöhnlich hohen Fettgehalt aus, wobei wiederum das chemische Ergebnis in einem gewissen Gegensatz zum geringen histologischen Befund steht, der als peribiliäre Verfettung in Erscheinung tritt. Dem Nachweis der Lipoide, um die es sich doch offenbar handelt, versuchten wir durch die FEYRTER-Färbung näherzukommen, zunächst ohne Erfolg. Ebenso ließen sich keine Beziehungen zwischen peribiliärer Verfettung überhaupt und Lipofuscin zum N-Gehalt — zunächst jedenfalls — herausarbeiten. (Diese Frage sollte weiter verfolgt werden.)

Wenn man sich vor Augen hält, daß der N-Gehalt des Eiweißes im allgemeinen konstant 16—17% beträgt, so erscheint der N-Gehalt der Normalfälle 11—13,5% im Durchschnitt auf das sog. Eiweißtrockengewicht berechnet zu niedrig. Es müssen demnach im Eiweißtrockengewicht noch andere N-freie Substanzen sein, deren wechselnder Gehalt die prozentualen N-Werte beeinflußt und durch die vorliegende Untersuchung noch nicht erfaßt ist. Ob der Mineralgehalt eine solche Rolle spielt, erscheint zweifelhaft. Sind es vielleicht eiweißähnliche Stoffe, die für die Funktion und Pathologie der Leber eine wichtige Rolle spielen?

Beim Vergleich des N-Gehaltes mit dem histologischen Bild der Leber ging ich wieder von den extremen Werten aus. Abgesehen von Unterschieden in der Verfettung, die sich nach den obigen Feststellungen schon rechnerisch ergaben, war nichts Besonderes zu bemerken. Um so beachtlicher sind die Beziehungen des histologischen Bildes zum Rest-N (nicht Eiweiß-N).

Die Berechnung des Rest-N und die Auswertung erfolgte nach den oben angeführten Gesichtspunkten. Die Werte wurden zunächst, berechnet aufs Gesamtrockengewicht und aufs Eiweißtrockengewicht, betrachtet. Beim Vergleich mit den Angaben der Literatur (HOPPESSEYLER, TERBRÜGGEN) ergab sich im allgemeinen eine gute Übereinstimmung. Für die weitere Bearbeitung des Materials berechnete ich aber den Rest-N als Prozentwert des Gesamt-N. Diese Angabe erscheint am zweckmäßigsten, da sie weder vom Glykogen- und Fett-, noch vom Wassergehalt abhängig ist und der Rest-N auf die Höhe des Gesamt-N, wie ich oben erwähnte, keinen Einfluß hat. Alle nun folgenden Zahlen zum Rest-N, die dann ziemlich hoch erscheinen, beziehen sich also auf das Verhältnis des Rest-N zum Gesamt-N. Als Zahlenbeispiel soll nur ein Normalfall vorgeführt werden. Der Gesamt-N beträgt 13,4% /Eiweißtrockengewicht, der Rest-N berechnet aufs Feuchtgewicht 0,29%, auf Eiweißtrockengewicht 1,4% und im Verhältnis zum Gesamt-N dann 10,5%.

Die Normalfälle ergeben dann Werte von 4—10 %, in 4 Fällen von 5 %, in 7 Fällen von 6 % und 6 von 7 %. Je 2 Fälle fallen auf 4 und 10 %. Man wird danach in der Regel einen Rest-N-Anteil am Gesamt-N von 5—7 % als den gewöhnlichen Befund ansehen, aber auch noch 10 % in den Bereich des Normalen rechnen müssen. Welche Stoffe die Höhe des Rest-N beeinflussen, wird man sich theoretisch ohne weiteres vorstellen können. Unsere Zahlen besagen, daß der anteilige Gehalt des Rest-N am Gesamt-N in keiner Beziehung zum Trockengewicht, zum Fett- und Glykogengehalt steht. Auch nicht die Höhe des Harnsäuregehaltes läßt einen Einfluß auf den Rest-N erkennen. Welche Stoffe unter gewöhnlichen Bedingungen die Höhe des Rest-N entscheidend ändern, sollte weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Bei den pathologischen Lebern Erwachsener schwanken die Werte von 4—38,4 %. Die weitaus größte Zahl der Fälle liegt zwischen 6—12 %, und zwar 20 bei 6 %, 19 bei 7 %, 19 bei 8 %, 20 bei 9 %, 26 bei 10 %, 14 bei 11 % und 17 bei 12 %. Die übrigen 51 von 166 Fällen verteilen sich auf die extremen Gruppen über die genannten Werte hinaus. Die kindlichen Lebern verhalten sich etwa ebenso. Die Zahlen bewegen sich von 4—35,58 %. Die größte Anzahl der Lebern findet sich bei 5 % mit 10, bei 6 % mit 6, bei 7 % mit 13, bei 8 % mit 5. (Also im ganzen 34 von 48 Fällen.) Der Durchschnitt dieser Mittelwerte ergibt zwischen Kindern und Normalen eine Übereinstimmung von 6,3 : 6 %, bei Erwachsenen eine Erhöhung auf 8,3 %. Die Erhöhung bei Erwachsenen ist ohne weiteres verständlich, da man bei Erkrankungen eine vermehrte Ansammlung von N-haltigen Abbauprodukten in der Leber, sowohl im Leberblut wie im Parenchym nach den allgemeinen Vorstellungen erwarten kann. Bei den kindlichen Fällen wird man annehmen können, die die erhöhte Reaktions- und Abwehrbereitschaft eine stärkere Ansammlung solcher Stoffe weitgehend verhindert.

Der Erhöhung des Rest-N über diese Mittelwerte hinaus mußten nun besondere Veränderungen zugrunde liegen, die vor allem mit Hilfe der ursprünglichen Erkrankung und des mikroskopischen Befundes studiert wurden. Ich stieß dabei vor allem auf histologische Bilder, die ich schon kurz in der vorhergehenden Arbeit erwähnte und mit dem Ausdruck Dissoziation und Autolyse umrisseen werden. Wenn ich den Begriff der Autolyse nun in diesem Zusammenhang verwende, so bin ich mir bewußt, daß ich ihn nicht scharf von dem der Fäulnis abgrenze, weil man das an der Leichenleber zunächst nicht kann. Kommt es an einer solchen Leber zu Veränderungen im Sinne der Autolyse, so sind nicht die verhältnismäßig klaren und eindeutigen Voraussetzungen vorhanden, unter denen man im Experiment arbeiten kann und auch die bisherigen Untersuchungen zu dieser Frage durchgeführt wurden. Man wird an Leichenlebern nie mit Sicherheit sagen können, wie weit z. B. bakterielle

Einflüsse eine Rolle für die postmortalen Prozesse spielten. Ich möchte aber annehmen, daß wenigstens für die Anfänge der postmortalen Veränderungen bei den Bedingungen, unter denen der Pathologe gewöhnlich das Leichenmaterial zur Bearbeitung bekommt, die Autolyse den wesentlichen Anteil an den postmortalen Vorgängen hat. Außerdem war für meine Untersuchungen und ihre Auswertung immer der Gedanke leitend, nicht von experimentellen Voraussetzungen, sondern von dem Material auszugehen, das dem Pathologen täglich zur Beurteilung vorliegt.

Bei Betrachtung der Lebern der Kinder und der Erwachsenen ließ sich eindeutig feststellen, daß die Dissoziation gehäuft bei höherem Rest-N vorkommt, eine merkbare und intensive Erhöhung des Rest-N aber erst dann auftritt, wenn über die Dissoziation hinaus schon Zellauflösung zu sehen ist. Mit zunehmender Autolyse steigt also der Rest-N-Anteil am Gesamt-N erheblich an. Dieser Befund stellt keine Besonderheit dar, da verständlicherweise bei vermehrtem Abbau der Lebersubstanz nicht koagulierbare Eiweißabbauprodukte verstärkt auftreten und den Rest-N erhöhen. Danach kann der Rest-N bis zu einem gewissen Grade den Fortschritt der Autolyse anzeigen. Um nun das Material in dieser Weise und nach diesem Gesichtspunkt auszuwerten, wurde es nach den chemischen Ergebnissen in 3 Gruppen von 4—7, 7—12 und über 12% hinaus eingeteilt. Zur Vereinachung der Verhältnisse sonderte ich die kindlichen Fälle und die Lebern mit hohem Fettgehalt aus und zog sie nur für einzelne Betrachtungen hinzu. Nach dieser Gruppierung blieben für die Gruppe mit niedrigem Rest-N 52, mit mittlerem Rest-N 41 und mit hohem Rest-N 31 Lebern übrig. Die Betrachtung der histologischen Schnitte dieser Gruppen bestätigte die eben erwähnte Beobachtung. Dissoziation kommt gehäuft bei erhöhtem Rest-N vor. Der Rest-N steigt aber erst dann über 12%, auf 15, 19 oder 30%, wenn man auch histologisch eindeutige autolytische Vorgänge wie Kernschwund und Zellauflösung sieht. Für eine zahlenmäßige Auswertung ist allerdings der letzte Befund nicht immer, besonders in Grenzfällen mit Sicherheit zu erfassen. Ich hielt mich deshalb für eine solche Betrachtung an die Dissoziation, die ohne weiteres zu erkennen und wenigstens zum Teil als Vorstufe der Autolyse anzusehen ist. Es findet sich dann bei niedrigem Rest-N keine Leber mit Dissoziation, bei mittlerem Rest-N von 41 10 Lebern, bei hohem Rest-N von 31 18 Lebern mit Dissoziation, zum Teil mit Zellauflösung. Die Zahlen bedürfen keiner Diskussion und bestätigen voll und ganz die bisher vorgetragene Meinung. Wenn in der mittleren Gruppe, also in einem Bereich der normalen oder leicht erhöhten Rest-N-Werte, schon 10mal Dissoziation, zum Teil mit Zellauflösung auftritt, so ist zu bedenken, daß die Normalwerte außerordentlich schwanken und von 4 bis zu 10% reichen. Nimmt man

für solche Lebern einen ursprünglichen Rest-N-Gehalt von 4—5% an; dann bedeutet eine Zunahme auf 9—11% schon eine beträchtliche Steigerung durch autolytische Vorgänge und doch bewegen sich die Werte noch in fast „normalen“ Grenzen.

Wie erklärt sich nun die Rest-N-Steigerung ohne Dissoziation, also ohne Zeichen beginnender Autolyse? Dazu ergibt sich aus der Gruppe mit den hohen Rest-N-Werten schon rechnerisch ein bemerkenswerter Befund. Die 13 Lebern ohne Dissoziation weisen im Durchschnitt einen Rest-N von 13,07% auf, nähern sich also stark der mittleren Gruppe, die 18 Lebern mit Dissoziation dagegen einen Durchschnitt von 17,87%, also eine beträchtliche Erhöhung. Die Steigerung des Rest-N der ersten 13 Fälle wird bei Betrachtung der Grundkrankheiten ohne weiteres verständlich, wobei es zunächst gleichgültig ist, ob die Ansammlung der nicht koagulierbaren Eiweißabbauprodukte im Leberblut oder im Lebergewebe selbst liegt. Es finden sich darunter 6mal Erkrankungen der Nieren und Harnwege, 2mal eine Peritonitis, 2mal eine Herzinsuffizienz bei Hypertonie und Herzfehler, eine Gangrän des Fußes, eine Hirnblutung beim Jugendlichen und eine Lymphogranulomatose. Diese Erkrankungen sieht man aber auch in den anderen Gruppen. So ist die Peritonitis noch 4mal unter den übrigen 18 Lebern mit hohem Rest-N, 4mal bei mittlerem und 3mal beim niedrigen Rest-N vertreten. Immerhin machen diese Erkrankungen die Erhöhung des Rest-N bis zu einem gewissen Grade verständlich und zeigen eine Häufung ihres Vorkommens beim Ansteigen dieses Wertes. In Prozenten ausgedrückt (wenn man bei den verhältnismäßig kleinen Zahlen das überhaupt darf) würde sich dann folgendes Bild ergeben:

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Niedriger Rest-N = 3,8%, mittlerer Rest-N = 7,3%, hoher Rest-N = 25,8% der Fälle. Peritonitis: Niedriger Rest-N = 5,7%, mittlerer Rest-N = 9,7%, hoher Rest-N = 19,3% der Fälle. Diese Zahlen zeigen, daß Erkrankungen allein auch ohne postmortale Veränderungen den Rest-N der Leber beträchtlich erhöhen können, wie es theoretisch durchaus zu fordern ist. Für andere Erkrankungen oder Krankheitsgruppen läßt sich eine derartige Erhöhung in Einzelfällen, aber nicht in der Gesamtzahl nachweisen.

Die *große* Steigerung des Rest-N dagegen wird im wesentlichen auf autolytische Vorgänge zurückzuführen sein und tritt dann auf, wenn nach dem histologischen Bild derartige Vorgänge anzunehmen sind. Es wurde schon oben erwähnt, daß dieser Befund durchaus erklärbar und verständlich ist. Wie sieht nun eine solche Leber histologisch aus? Obgleich diese Veränderungen in zahlreichen Untersuchungen schon beschrieben wurden, scheint es mir doch im Hinblick auf die Zahlenwerte wichtig, den Befund an einem Beispiel nochmals kurz zu erläutern und zu fixieren.

AH 48/43. 51jähriger Mann. Gallengangscarcinom. Ikterus. Ikterus der Leber. N = 13,40%. Rest-N = 38,4%. Histologischer Befund: Völlige Auflösung der Leberstruktur. Die Zellen einzeln liegend, weit auseinandergedrängt und von den Capillarwänden abgelöst, schwimmend. Die Zellgrenzen verwaschen. Das Protoplasma wolkig, verwaschen, bei HE blau schmutzigrot gefärbt, eher mit einem etwas bläulichen Farbton. Die Kerne vereinzelt noch ziemlich deutlich, häufiger nur als Schatten erkennbar. Meist völlig verschwunden. Keine Kerntrümmer. Die Capillaren sind noch erkennbar, in Auflösung, gekörnt. Die Endothel- und Sternzellen schwach angedeutet, die Kerne nicht nachzuweisen. Reichlich Gallenfarbstoff in den Zellen und zwischen den Zellen.

Als Besonderheit möchte ich aus diesem Beispiel in Übereinstimmung mit allen derartigen Veränderungen des vorliegenden Materials noch einmal Folgendes herausheben. Ein Schwund der Kerne läßt sich bei diesen offenbar autolytischen Veränderungen niemals unter dem Bild der Karyorhexis, sondern immer unter dem Bild der Karyolysis finden. Protoplasma und Zellgrenzen sind verwaschen, wolkig und bei HE blau schmutzigrot, eher etwas bläulich gefärbt. Die Kerne des Endothels und der Sternzellen sind verschwunden und nicht mehr färbar, schon bevor die Leberzellkerne völlig aufgelöst sind. Die Endothelkerne verschwinden also zur selben Zeit wie die Leberzellkerne oder noch vor ihnen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem, was im allgemeinen in der Literatur über die Veränderungen bei der Autolyse gesagt wird. Allerdings muß man von vornherein betonen, daß die letzteren Ergebnisse unter einwandfreien Voraussetzungen im Experiment gefunden wurden. So wird in älteren Arbeiten (DIETRICH, KRAUS u. a.) bei der Autolyse die Karyorhexis als Typ der Kernzerstörung hingestellt. In neuerer Zeit spricht allerdings TERBRÜGGEN in seiner Arbeit im Zusammenhang mit Autolyse nur von Kernauflösung, aber nicht Kernzerfall. So auch GROLL und Mitarbeiter, die auf Grund ihrer Untersuchungen diese Vorgänge als fermentatives Geschehen ansehen — entsprechend unseren heutigen Vorstellungen über derartige Prozesse — und den Begriff der Auslaugung ablehnen. Weiterhin wird für die Autolyse betont, daß die Kerne des Zwischengewebes, aber auch die des Endothels und der Sternzellen länger erhalten bleiben als die der Leberzellen, und als besonderes Kennzeichen herausgestellt (TERBRÜGGEN u. a.), ganz im Gegensatz zu dem, was ich an den Leichenlebern finde.

Das obenerwähnte Beispiel zeigt über den allgemeinen Befund der Autolyse hinaus noch die besondere Wirksamkeit der Galle auf postmortale autolytische Veränderungen. Es ist dabei fraglich, ob dabei die Galle selbst autolytisch (nekrotisierend ?) oder aktivierend auf einen fermentativen Abbauprozess wirkt. Die Versuche von AUSBÜTTEL, der durch Injektion von Galle und Gallensäuren Gewebsnekrosen erzeugte, haben damit diese Frage nicht entschieden. Die Wirksamkeit der Galle in dieser Art läßt sich in allen unseren entsprechenden Leberfällen nachweisen. Die dabei festzustellende enorme Steigerung des Rest-N spricht

dafür, daß im wesentlichen autolytische postmortale Prozesse vorliegen. Man wird deshalb einen großen Teil der Leberzellveränderungen bei Ikterus, die man dann geneigt ist, als Nekrose, als intravitales Geschehen anzusehen, eher einem postmortalen autolytischen Vorgang zuschreiben müssen.

Ähnliche Verhältnisse trifft man bei der akuten gelben Leberdystrophie. In dem einen kindlichen Fall unseres Materials (13 Jahre) bietet sich histologisch das übliche Bild. Der Rest-N beträgt 35,5%. Mehr als $\frac{1}{3}$ des Gesamt-N der Leber gingen demnach in nicht koagulierbare Eiweißabbauprodukte über. Es ist kaum denkbar, daß intra vitam eine derartige Ansammlung von Eiweißabbauprodukten in der Leber stattfindet und diese liegen bleiben. Wir müssen vielmehr nach den Vorstellungen EPPINGERS annehmen, daß bei derartigen Abbauvorgängen während des Lebens die Abbauprodukte zum größten Teil sofort abgeschwemmt werden. Wenn man nun doch eine gewisse Erhöhung des Rest-N intra vitam unter derartigen Umständen berücksichtigt, so wird die enorme Steigerung des vorliegenden Beispiels nur durch postmortale autolytische Vorgänge erklärbar. Die besondere Aktivität des Auflösungsvorganges wird durch die in der Literatur mehrfach geäußerte Vorstellung verständlich, daß ein intravital vor sich gehender, besonders gesteigerter fermentativer Auflösungsprozeß sich postmortal in derselben Weise fortsetzt (ERNST). Für die Beurteilung des histologischen Bildes ergibt sich daraus die Folgerung, daß man einen großen Teil der Leberzellveränderungen bei dieser Erkrankung, wie sie der Pathologe üblicherweise zu sehen bekommt, auf postmortale Einflüsse zurückführen muß. Damit wird man in dem Streit zu dieser Frage zwischen FRÄNKEL einerseits und KRAUS andererseits dem letzteren Recht geben, der bei akuter gelber Leberdystrophie durch Vergleich von probeexcidiertem Lebermaterial mit solchem nach der Sektion gewonnenen desselben Falles den größeren Teil der Veränderungen am Leichenmaterial auf postmortale Vorgänge zurückführte, was FRÄNKEL nach seinen Untersuchungen abstritt.

Die Richtigkeit der eben erwähnten EPPINGERschen Vorstellung konnte nur eindeutig durch den umgekehrten Fall aufgezeigt werden. Es mußten dazu Lebern beigebracht werden, die ausgedehnte, nach dem histologischen Bild offensichtlich intra vitam entstandene Nekrosen enthielten und einen niedrigen Rest-N aufwiesen. Ein solcher Fall soll als Beispiel angeführt werden:

AH 43/43. 85jähriger Mann. Lungenembolie. Coronarthrombose. Leber makroskopisch ohne wesentlichen Befund. N = 13,5%. Rest-N = 8,7%. Histologischer Befund: Aufbau der Leber im ganzen erhalten. Besonders um die Zentralvenen kleinere und größere Bezirke, in denen die Kernfärbung der Leberzellen völlig aufgehoben ist. Die Zellen im ganzen noch in Balken zusammenhängend. Das Protoplasma der Zellen stark eosinophil, dicht, geballt, nicht völlig homogen, wie geronnen. Die

Zellgrenzen ziemlich scharf. Die DISSESCHEN Räume zum Teil deutlich sichtbar, mit feinwolkigen Massen ausgefüllt. Die Kerne der Endothelien und Sternzellen deutlich erhalten, zum Teil pyknotisch, zum Teil noch wohlgebildet. Keine Fettbestäubung.

Solche Nekrosen der Lebern vorwiegend um die Zentralvenen sind schon vielfach beschrieben und ihr Vorkommen bei einzelnen Erkrankungen diskutiert worden (s. HANSER, RÖSSLER, GRUBER). Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist es, ihre Form im Vergleich zum Rest-N-Wert zu fixieren. Dazu muß ich noch einmal besonders im Vergleich zu dem oben gegebenen Bild der Autolyse herausheben: Die Leberkerne sind in der Nekrose ebenfalls geschwunden. Die Leberbalken in diesem Bereich aber noch bis zu einem gewissen Grade erhalten. Vor allem aber zeigt das Protoplasma diesmal eine dichte eosinophile Beschaffenheit, als ob es geronnen wäre. Die Kerne des Endothels und der Sternzellen sind noch vorhanden, während die Leberzellkerne in diesem Bereich restlos geschwunden sind.

Wenn man den Befund an dieser Leber zunächst ganz allgemein betrachtet, so müßte man nach der Ausdehnung der Veränderungen und bei Annahme eines postmortalen Prozesses unter Berücksichtigung der obenerwähnten Beispiele eine ganz beträchtliche Steigerung des Rest-N erwarten. Der Rest-N beträgt aber 8,7%, ist demnach eher niedrig zu nennen. Man wird nun einmal daraufhin sagen können, daß die histologisch festgestellten Lebernekrosen intra vitam entstanden sind, die dabei auftretenden Abbauprodukte schon während des Lebens abgeschwemmt wurden, so daß sich der Rest-N nicht erhöhte. Andererseits war nach dem histologischen Bild, das eine ganz andere Form als die Autolyse zeigt, ein solches Verhalten des Rest-N zu erwarten.

Wenn man diese Veränderungen nun weiter verfolgt und nach den Anfängen sucht, so finden sich folgende Bilder, wie an 2 Beispielen erläutert werden soll:

A 58/43. 41jähriger Mann. Psychose. Mäßige Verfettung der Leber. N = 14,70%. Rest-N = 7,9%. Histologischer Befund: Leberstruktur erhalten. Kleine Zellgruppen um die Zentralvene aufgelockert. Das Protoplasma der Zellen auffallend eosinophil, zum Teil verdichtet, geballt, wie geronnen. Vereinzelt deutlich DISSESCHE Räume. Die Kerne der Leberzellen dicht, chromatinreich, zum Teil verkleinert, pyknotisch, zum Teil in Bruchstücke zerfallen. Keine Kernauflösung. Endothel und Sternzellen erhalten.

Der niedrige Rest-N von 7,9% erlaubt uns, auch hier eine intravitale Veränderung anzunehmen. Das Beispiel soll vor allem das Verhalten der Kerne aufzeigen: Sie werden pyknotisch und gehen unter dem Bild der Karyorhexis zugrunde. Wir müssen demnach als Typ des Kernuntergangs für diese Veränderung die Karyorhexis im Gegensatz zur Karyolysis bei der Autolyseinstellen. Dieser Befund wird noch an

einem weiteren Beispiel offensichtlich, das noch auf andere Besonderheiten hinweist:

AH 212/43. 72jährige Frau. Coronarsklerose. Myokardinfarkt und Lungenembolie. N = 14,50%. Rest-N = 16,28%. Stärkere Verfettung der Leber. Histologischer Befund: In der Leber ziemlich zahlreiche unregelmäßig angeordnete und zum Teil ziemlich ausgedehnte Bezirke, innerhalb deren die Leberstruktur nicht mehr deutlich zu erkennen ist. Die Leberzellen mit eosinophilem dichtem Protoplasma, geballt, die Kerne meist pyknotisch oder in Trümmer zerfallend. Die Endothelkerne ebenfalls pyknotisch, aber noch vorhanden. Ziemlich reichliche Leukozyten mit eigentümlichen Kernformen. Am Rand des Bezirkes eine mehr oder weniger breite Zone mit deutlicher Dissoziation der Leberzellen. Das Protoplasma verwaschen, blaßrötlich, bläulich gefärbt. Die Kerne der Leberzellen meist nicht vorhanden, ebenso die des Endothels und der Sternzellen. Das darum liegende Lebergewebe noch gut erhalten.

Es handelt sich nach dem histologischen Bild um eine Veränderung, die nach dem obigen Beispiel als intravitaler Prozeß anzusehen ist. Man findet Karyorhexis, erhaltene Endothelkerne und eosinophiles, dicht geballtes Protoplasma. Dazu kommt wieder eine feine Fettbestäubung und in diesem Falle das vermehrte Auftreten von Leukozyten in den Capillaren und zum Teil in den DISSESchen Räumen, wie ich es des öfteren gerade bei diesen Veränderungen finden konnte. Dieser Auffassung scheint aber der hohe Rest-N mit 16,28% entgegenzustehen. Der Wert wird ohne weiteres durch die beschriebene Randzone verständlich, die in ihrer Form durchaus den oben wiedergegebenen autolytischen Veränderungen entspricht. Es hat sich also am Rand einer intra vitam entstandenen Nekrose ein ausgeprägter autolytischer Vorgang entwickelt, der in das erhaltene Lebergewebe hineinschreitet. Die eigenartige Form der Leukozytenkerne im Zentralbezirk, die STAEMMLER durch postmortale Vorgänge entstanden beschrieb, sind weiter ein Hinweis für einen derartigen Vorgang. Es erscheint verständlich, daß die durch die intravital entstandene Nekrose aktivierten abbauenden Fermente nun vom Rand her ihre Wirkung gewissermaßen durch Diffusion fortschreitend auf das erhaltene Lebergewebe entfalten. Wenn die intravital entstandene Nekrose dem autolytischen Vorgang nicht in derselben Weise unterliegt, so spielen hier Faktoren eine Rolle, die noch später erörtert werden müssen.

Ähnliche Beispiele ließen sich noch mehr anführen. So fielen mir in der Gruppe mit hohem Rest-N vereinzelt Lebern auf, nach deren histologischem Bild ich im Vergleich mit den anderen Befunden noch eine wesentlich höhere Rest-N-Steigerung erwartet hätte. Der Gegensatz klärte sich nach Herausarbeitung der eben dargestellten Befunde auf. Es zeigten sich nämlich dann innerhalb der offensichtlich autolytischen Bezirke Leberzellgruppen, deren Protoplasma sich durch stärkere Eosinophilie und durch besondere Dichte auszeichnete und innerhalb deren die Kerne des Endothels noch erhalten waren. Man mußte also einen großen Teil der Veränderungen auf intravitale Vorgänge

mit Abschwemmung des größten Teils der Abbauprodukte zurückführen und mit einer Überlagerung durch autolytische Prozesse rechnen.

Nach diesen Ausführungen lassen sich am Leberparenchym und der Leberzelle zwei Formen des Unterganges unterscheiden. Die erste will ich als die autolytische, die zweite als die toxische bezeichnen und die Begründung für diese Bezeichnung unten geben. Die zweite Form kann man von vornherein auch toxische Nekrose nennen. Die erste Form darf man als autolytische Nekrose erst dann dazu in Gegensatz stellen, wenn man den Nachweis geführt hat, daß eine derartige Veränderung auch intravital auftritt. Der Nachweis allein aus dem histologischen Bild wird schwierig, meines Erachtens unmöglich sein. Man wird aber fußend auf die EPPINGERSCHE Vorstellung und andere obenerwähnte Ergebnisse wohl dann mit einer gewissen Sicherheit ein intravitales Geschehen annehmen können, wenn man in einem entsprechenden Fall einen Rest-N in etwa normaler Höhe findet. Es muß allerdings zu gegeben werden, daß damit nicht der endgültige Beweis des intravitalen Vorganges gegeben ist. Auf der Suche nach einer derartigen Leber in unserem Material fand sich folgendes Beispiel:

M 118/43. 30jährige Frau. Eklampsie. Eklampsieleber. N = 14,23%. Rest-N 9,42%. Der histologische Befund zeigt außer den bekannten ausgedehnten typischen Veränderungen, die nicht näher beschrieben werden sollen, folgendes Bild: Das Lebergewebe zum Teil noch gut erhalten, mit normaler Struktur oder schon angedeuteter Dissoziation. Die Kerne mit lockerem Chromatingerüst. Das Protoplasma durchsichtig, zart. In benachbarten Gebieten Auflösung der Struktur, weitgehende Dissoziation, die Zelle verkleinert. Das Protoplasma verdichtet, aber nicht geballt, die Zellen aus dem Verband gelöst. Die Kerne pyknotisch. Die Kerne des Endothels und der Sternzellen spärlich, zum Teil pyknotisch, zum Teil nur als Schatten. Die Veränderungen gehen zum Teil in größere Bezirke mit beginnender Auflösung der Zellen über. Kernschwund. Einzelne Leberzellkerne noch als Schatten. Die Endothelkerne völlig verschwunden. Das Protoplasma der Zellen locker, verwaschen, wolkig, blaß schmutzigrot.

Es ist ohne weiteres die Übereinstimmung dieses Befundes mit dem ersichtlich, was als charakteristisch für die Autolyse hingestellt wurde, und nun nicht noch einmal wiederholt werden soll. Ich möchte nur hervorheben, daß gerade dieses Beispiel die Vorstellung über den Vorgang der Dissoziation, den ich in der letzten Arbeit als Entquellung der Zelle bezeichnete, rechtfertigt und man in der Dissoziation eine Vorstufe autolytischer Prozesse sehen muß. Die Ausdehnung dieser Veränderungen im vorliegenden Fall ließ im Vergleich zu den anderen Lebern einen beträchtlich erhöhten Rest-N erwarten. Er beträgt aber nur 9,42%, liegt also im normalen Bereich und muß mit Hinblick auf die histologischen Veränderungen geradezu als niedrig bezeichnet werden. Man wird deshalb mit Recht annehmen können, daß es sich hier um einen intravital entstandenen Prozeß handelt und kann danach auch von einer sog. autolytischen Nekrose sprechen.

Wenn man die vorliegenden Ergebnisse im Zusammenhang mit den bisherigen Untersuchungen über Nekrose usw. betrachtet, so ergeben sich zunächst einmal die Schwierigkeiten, daß sich in meinem Material Bedingungen finden, die im einzelnen nicht abzuschätzen sind, bei den bisherigen Untersuchungen aber durch experimentelle Voraussetzungen bis zu einem gewissen Grade bekannt waren. Wenn ich trotzdem den Versuch mache, die experimentellen Ergebnisse mit meinen Befunden in Beziehung zu setzen, so tue ich das nur unter dem Vorbehalt, der sich aus dem Vergleich gleichartiger morphologischer Veränderungen und den analogen Schlüssen über die dabei spielenden Vorgänge von selbst ergibt. Die bekannten Versuche von SCHÜRMANN, LETTERER und TERBRÜGGEN zeigen, daß Gewebsstückchen in die Bauchhöhle transplantiert nicht einen gleichmäßigen histologisch feststellbaren Untergang verfallen, sondern daß dieser vom Rand her eintritt und dort zuerst bemerkt wird und daß sich dieselben Verhältnisse am Explantat im Serum feststellen lassen. Solche Befunde wurden auch schon vor langen Jahren von WEIGERT, BAUMGAERTEN und KRAUS erhoben. Es ergeben sich aus diesen Experimenten vergleichbare histologische Bilder mit den morphologischen Veränderungen beim Infarkt (SCHNAPPAUF). Im Inneren dieser Gewebsstücke findet nach Angaben der Untersucher eine Autolyse statt (SCHÜRMANN, TERBRÜGGEN). Am Rand sieht man als histologisches Merkmal der Nekrose (?) Kernschwund, der nicht lediglich eine Folge der Flüssigkeitswirkung (SCHÜRMANN), sondern einer besonderen toxischen oder fermentativen Wirkung des *Serums* ist (LETTERER). Nach GROLL darf man heute wohl mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß dieser Kernschwund tatsächlich durch fermentative Einflüsse bedingt ist. Im Inneren dieser Gewebsstücke findet eine Koagulation statt, die die Fermentwirkung verlangsamt bzw. das Eindringen der Fermente vom Rand her hemmt. Durch Kochen des Explantates kann man die Koagulation vorausnehmen. Dann geht der kernauflösende Einfluß des Serums vom Rand her wesentlich langsamer vor sich (SCHÜRMANN, TERBRÜGGEN). Für unsere Untersuchung ist weiterhin bemerkenswert, daß GROLL (und Mitarbeiter) bei seinen Experimenten am Gewebsschnitt in einfachen Salzlösungen bei bestimmtem p_H eine vorwiegende Auflösung der Kerne der Leberzellen unter Erhaltung der Bindegewebsszelle sah, nach Zusatz von Fermenten zur Aufbewahrungsflüssigkeit aber einen gleichmäßigen Kernschwund in beiden Gewebsanteilen. Ebenso fand TERBRÜGGEN bei Zusatz von aktivem Serum im Gegensatz zu den Vorgängen im Inneren der Gewebsstücke im Randgebiet ebenfalls einen gleichmäßigen Kernschwund von Parenchym und Zwischengewebe.

Aus den Versuchen ergibt sich zum Teil in Übereinstimmung mit den Untersuchern folgende Vorstellung über den fermentativen Ablauf am Infarkt und Explantat. Es kommt dabei durch die Ernährungsstörung zu einem sofortigen Absterben des Gewebes. Der Vorgang kann im ganz

frischen Zustand histologisch nicht erfaßt werden. Nun setzt eine Wirkung der Fermente des Blutes vom Rand her unter Aktivierung der zelleigenen Fermente ein. Dieser Prozeß ist histologisch am Kernschwund feststellbar und geht anscheinend ziemlich rasch vor sich. Im Inneren koaguliert darauf das Eiweiß (Koagulasen, TERBRÜGGEN), wodurch die rasche Einwirkung und Auflösung des Gewebes sowohl durch gewebseigene, wie durch Serumfermente beträchtlich verlangsamt wird (BORGER). BORGER faßt deshalb mit Recht die Koagulation des Infarktgewebes als eine gewisse Schutzwirkung des Körpers auf, da durch diesen Vorgang ein akuter Abbau und eine Überschwemmung des Körpers mit Abbauprodukten, eine akute Intoxikation verhindert wird. Der Abbau des toten Eiweißes wird gewissermaßen in geregelte Bahnen geleitet. Theoretisch ergibt sich daraus einmal Folgendes: durch die Koagulation im Infarktgewebe werden die zelleigenen Fermente in ihrer abbauenden Tätigkeit zwar gehemmt, aber nicht vernichtet und ausgeschaltet. Wenn man explantiertes Gewebe dagegen durch Kochen koaguliert und in steriler physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt, müssen sie, da die Fermente durch das Kochen zerstört sind, in ihrer Gewebs- und Kernstruktur fast unbegrenzt haltbar sein. Einen solchen Versuch konnte ich in den experimentellen Arbeiten nicht finden. Er scheint mir aber durch die Praxis des Einkochens und Aufbewahrens von Fleisch in Gläsern im großen Maßstab gegeben; da dabei wenigstens in den groben anatomischen Verhältnissen das Fleisch keiner Autolyse anheimfällt.

In meinen Untersuchungen sieht man bei dem, was ich als toxische Nekrose bezeichnete, als erstes an den Kernen der Leberzellen eine Pyknose, die in eine Karyorhexis und schließlich in einen Kernschwund übergeht. Das Protoplasma der Zellen zeigt eine eigentümliche Veränderung, die wie eine Gerinnung aussieht. Die Kerne des Endothels und der Sternzellen sind zunächst gut erhalten und werden dann, nachdem die Kerne der Leberzellen restlos verschwunden sind, zum Teil erst pyknotisch. Schließlich treten noch Leukocyten hinzu. Weiter konnte ich das Bild nicht verfolgen.

Bei der Autolyse und der autolytischen Nekrose zeigt sich zuerst eine Dissoziation der Zellen mit Schrumpfung des Zelleibes und des Kernes, eine Abhebung von den Capillarwänden, dann eine Auflösung der Capillaren und der Leberzellen mit einem gleichmäßigen Schwund der Kerne des Parenchyms und des Endothels und der Sternzellen.

Wenn man zunächst von der Diskrepanz meiner Befunde mit den obigen Experimenten, die sich aus der Anwendung des Begriffes „Autolyse“ ergibt, absieht, so wird man für die toxische Nekrose in der Leber in Analogie zu den experimentellen Untersuchungen Folgendes annehmen müssen. Durch irgendeine Einwirkung (Toxin) kommt es zum Absterben der Leberzelle (deshalb toxische Nekrose). Diese Schädigung ist vielleicht durch eine vermehrte Durchlässigkeit der Capillarwand

bedingt. Die Wand selbst verfällt aber nicht der Nekrose. Das Eiweiß der Leberzelle koaguliert. Es ergeben sich daraus nun die oben wieder gegebenen Bilder, wobei nach meiner Auffassung die zelleigenen abbauenden Fermente für die weitere Veränderung an der Zelle die ausschlaggebende Rolle spielen.

Bei den von mir als Autolyse bezeichneten Veränderungen muß man annehmen, daß es zu einem Absterben eines gesamten Gewebskomplexes und nun zu einer gleichzeitigen Wirkung des Serums und der zelleigenen Fermente kommt (s. die Versuche von GROLL), ohne daß eine Koagulation des Eiweißes eintritt. Wir müssen also einmal beim Abbau des toten Gewebes eine Unordnung oder Störung in der Reihenfolge der fermentativen Wirkung annehmen. Darüber hinaus scheint es aber auch so zu sein, daß im lebenden Gewebe durch irgendeinen Faktor, den wir nicht kennen, eine Störung des harmonischen Zusammenspiels der auf- und abbauenden Fermentwirkung, eine Störung der Fermentordnung (eine *Dysenzymie*) eintritt und nun den weiteren Vorgang der Gewebsauflösung veranlaßt. Daß es sich hierbei nicht um einen speziell in der Leber, sondern um einen allgemeinpathologischen Vorgang handelt, zeigt das Beispiel der Pankreasfettgewebsnekrose. Es liegt nahe, auch im Geschehen der akuten gelben Leberdystrophie dysenzymatische Prozesse anzunehmen.

Nun noch ein Wort zu den Unterschieden, die sich zwischen den experimentellen und meinen Befunden ergeben. Wenn man auf der einen Seite als Kennzeichen der Autolyse primären Schwund der Leberzellerne unter Erhaltensein (wenigstens am Anfang) der Endothel- und Sternzellenkerne hinstellt, ich aber nach meinen Befunden als Merkmal der Autolyse einen gleichmäßigen Schwund der Kerne beider Gewebsanteile bezeichne, so sind diese Unterschiede für das Endergebnis betrachtet nur gradueller Natur. Im ersten Fall handelt es sich um eine Zell- und Kernauflösung wohl vorwiegend durch Fermente der Zelle selbst. Wenn diese Fermente sich zuerst hauptsächlich in der Parenchymzelle bemerkbar machen, so entspricht das unseren Vorstellungen von der funktionellen Bedeutung solcher Zellen. Es handelt sich dabei also um eine Autolyse nur der Parenchymzelle. Bei dem, was ich als Autolyse nach dem histologischen Bild ansehe, kommt es zu einer Fermentwirkung des Serums und der Zellen im ganzen Gewebsbereich. Im lebenden und toten Organ gehört zu diesem Gewebe auch das Blut. Es steht dann dem nichts entgegen, das durch den ganzen Fermentkomplex resultierende Bild und den Vorgang als Autolyse zu bezeichnen. Es handelt sich eben um eine Autolyse des gesamten Gewebes. Es wird unter dieser Betrachtung überhaupt fraglich, ob man den Begriff der Autolyse nur für bestimmte histologische Bilder anwenden darf. Immerhin scheint mir die letztere Anwendung eine größere Berechtigung zu haben, da sie sowohl von dem geweblichen wie fermentativen Gesamtkomplex ausgeht.