

Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Prof. Dr. J. WÄTJEN).

Über die vakuolige Degeneration der Leberzellen.

Von

Dozent Dr. med. habil. LOUIS-HEINZ KETTLER.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Juli 1947.)

Von den zahlreichen Degenerationsformen der Parenchymzellen, angefangen mit der trüben Schwellung und der „degenerativen“ Verfettung, welche VIRCHOW als einzige unterschied, sodann der tropfigen Entmischung EUGEN ALBRECHTS, der hyalinen bzw. homogenisierenden Degeneration und schließlich der vakuoligen sowie der „blasigen“ Entartung (B. FISCHER), kommen gerade die beiden letzteren Veränderungen häufig in der Leber vor. Diese Tatsache findet aber in den gebräuchlichen Lehrbüchern nur eine sehr bescheidene Beachtung.

DITTRICH, welcher lediglich Resorptionsvakuolen in Sternzellen angibt, v. GIERKE, HAMPERL, HUECK, LUBARSCH und RÖSSLER führen die vakuolige Degeneration zwar *allgemeinpathologisch* an, erwähnen aber den bevorzugten Befall der Leberparenchymzellen nicht. Bei KAUFMANN findet man sie im Kapitel Leber garnicht vermerkt; GHON widmet ihrem Vorkommen in diesem Organ nur eine knappe Druckzeile. HERXHEIMER allein zitiert sowohl die vakuoläre Degeneration als auch die blasige Entartung der Leberzellen nach B. FISCHER, welch letztere ebenfalls HANSER im Handbuch von HENKE-LUBARSCH neben den STAUBSchen Befunden als einzige und relativ kurz referiert.

Im laufenden Einzelschrifttum wird die Vakuolisierung der Leberzellen zwar häufig als Nebenbefund notiert, aber es sind in früheren Jahren nur dreiseitändige, der Vakuolenbildung auf Grund von Tierversuchen gewidmete Veröffentlichungen erschienen, nämlich von RAUM (1892), von v. SKRAMLIK und HÜNERMANN (1920) sowie von B. FISCHER (1922). Erst neuerdings (1942) haben BÜCHNER und seine Schule die vakuolige Degeneration sowohl im Tierexperiment (ALTMANN, PICHOTKA) als auch am Sektionsmaterial (HESSE, MÜLLER und ROTTNER) untersucht, allerdings vorwiegend unter dem Gesichtspunkt des Höhentodes, später auch der Unterkühlung (zum Teil unveröffentlicht).

Wenn auch gerade PICHOTKA allgemeinpathologische Belange weitgehend berücksichtigt und HESSE bei Überprüfung des laufenden Sektionsgutes außer dem Höhentod auch noch andere Entstehungsursachen für die vakuolige Degeneration der Leberzellen aufdeckt, so scheint mir dieses ganze Gebiet doch bei weitem noch nicht erschöpfend behandelt. Ich halte mich deshalb zu einer erneuten Bearbeitung durchaus für berechtigt, wobei unter anderem die Beantwortung der folgenden Fragen besonders interessieren soll.

Zunächst muß klargestellt werden, ob die verschiedenen im Schrifttum beschriebenen Formen der hydropischen Veränderung von Leberzellen, z. B. die uns vorwiegend beschäftigende — ich möchte sagen — „gewöhnliche“ vakuolige Degeneration und die blasige Entartung als morphologisch und ätiologisch völlig gleichwertige Befunde anzusehen sind oder aber nicht.

Zum zweiten vermisste ich in den Arbeiten der BÜCHNERSchen Schule den Versuch, neben der allein als Ursache der vakuoligen Degeneration herausgestellten „akuten schweren Sauerstoffmangelstörung“ noch die Möglichkeit einer anderen Ätiologie aufzuzeigen. Vor allem aber gilt es, die Hypothese HESSES zu überprüfen, ob tatsächlich fast alle beim menschlichen Sektionsgut vorkommenden Fälle von Bildung fettfreier Vakuolen in der Leber auf eine *allgemeine Hypoxämie* zurückzuführen sind.

Im Rahmen dieser Fragestellung habe ich mich ferner bemüht, die vakuolige Umwandlung der Leberzellen im Tierversuch auch ohne Hilfe der Unterdruckkammer oder bestimmter Vergiftungen zu erzeugen. Dabei ist drittens auch die Möglichkeit gegeben nachzuweisen, ob die vakuolige Degeneration der Parenchymzellen einen reversiblen Vorgang darstellt oder aber zwangsläufig zum Zelltode führt; eine Entscheidung, welche PICHOTKA meiner Meinung nach nicht restlos überzeugend getroffen hat.

I. Untersuchungen am Sektionsmaterial.

Die bisher einzig von HESSE am laufenden Sektionsgut vorgenommenen systematischen Untersuchungen über die vakuolige Degeneration der Leberzellen ergaben unter 100 Fällen 16mal einen positiven Befund, und zwar angeblich nur bei akuten, *allgemeinen Sauerstoffmangelzuständen*.

Bei der von mir zunächst nur stichprobenweise vorgenommenen Überprüfung des histologischen Leberbildes menschlicher Leichen mußte ich jedoch schon bald erkennen, daß eine Vakuolisierung von Leberzellen auch bei vielen solchen Krankheitsbildern vorhanden ist, bei denen HESSE einen negativen Befund verzeichnet hat, so vor allem bei Herzleiden und Lungentuberkulose. Es schien mir deshalb eine nochmalige, unvoreingenommene Überprüfung an einem umfangreicheren Sektionsgut unbedingt erforderlich.

Ich untersuchte laufend insgesamt 336 Sektionsfälle unseres Instituts ohne Bevorzugung irgendeiner Krankheitsgruppe oder Altersklasse. Das positive Ergebnis war überraschend hoch. Ich habe nämlich 129mal eine vakuolige Degeneration der Leberparenchymzellen festgestellt, also in 38,4% aller Fälle. Allerdings waren die Befunde manchmal nur sehr gering, gelegentlich auch nur in Spuren nachweisbar.

Aber selbst wenn wir Lebern mit allzu spärlichen Veränderungen (29 an Zahl) außer Betracht lassen, so bleiben uns immer noch *100 ein-*

wandfrei positive Fälle. Das bedeutet einen Prozentsatz von 29,76%. Die vakuolige Entartung der Leberzellen ist also ein sehr häufiges Vorkommnis!

Man findet sie wesentlich häufiger als z. B. die zentrale Leberverfettung, die unter unseren 336 Fällen nur 59mal, also in 17,6% vertreten war.

Der Vollständigkeit halber sei angefügt, daß sich die vakuolige Degeneration der Leberzellen über alle Altersklassen ziemlich gleichmäßig verteilt. Entsprechend dem Überwiegen von Leichenöffnungen bei Säuglingen und Menschen in mittleren Jahren (40—60 Jahre) ist bei diesen eine gewisse Häufung zu verzeichnen. (Von 129 Fällen verteilen sich auf: 0—10 Jahre = 21; 11—20 Jahre = 6; 21—30 Jahre = 12; 31—40 Jahre = 12; 41—50 Jahre = 23; 51—60 Jahre = 24; 61—70 Jahre = 19; 71 und darüber = 12.)

Wenn ich auch keinen Wert auf eine genauere statistische Auswertung lege und größere Schwankungen in der Zahl der vakuolären Degeneration je nach der Art des Sektionsgutes für durchaus wahrscheinlich halte, so zeigen unsere Ergebnisse doch einen wohl nicht nur zufälligen Unterschied zu denen HESSES mit nur 16% positiven Befunden. Wie ist diese Diskrepanz zu erklären?

Wir müssen hier vorgreifen! Es entspricht nämlich nicht den Tatsachen, daß die vakuolige Degeneration in der Leber stets *gleichmäßig* auf alle Läppchen verteilt ist, wie das nach den experimentellen Ergebnissen PICHOTKAS die Regel zu sein scheint. Vielmehr gibt es häufig Lebern, in denen man zunächst eine vakuolige Entartung vermißt, nach längerem Suchen jedoch in anderen Läppchen deutlich, wenn auch oft nur fleckförmig ausgebildet, vorfindet. Solche einzelstehenden Herde können verständlicherweise leicht übersehen und diese Fälle dann als negativ gezählt werden.

Will man eine Einteilung der vakuoligen Degeneration der Leberzellen treffen, so ist es weniger empfehlenswert, „schwach“ und „stark“ ausgebildete Formen zu unterscheiden. Wir halten es für richtiger, Fälle mit *gleichmäßiger* Verteilung um die Zentralvenen in *allen* Läppchen (Gruppe I) von solchen mit *fleckweise* vorhandenen Veränderungen oft nur *einzelner* Läppchen (Gruppe II) zu trennen.

Unter unseren 129 positiven Leberbefunden sind in Gruppe I — 41, in Gruppe II — 88 (bzw. bei Weglassung der 29 Grenzfälle — 59) gezählt. Vergleichen wir die 12,2% des Gesamtmaterials ausmachenden 41 Fälle der Gruppe I mit dem Ergebnis HESSES von 16% positiver Befunde an einem zum Teil ausgesuchten Material, so besteht nunmehr eher eine zahlenmäßige Übereinstimmung.

Die Verteilung der 100 Befunde mit ausgeprägter vakuoliger Degeneration der Leberzellen auf einzelne Krankheitsgruppen ist von den Ergebnissen HESSES in mancher Beziehung *deutlich verschieden*:

Weit an der Spitze stehen die *Lungenerkrankungen* (Pneumonien, Bronchialkrebs u. a.) einschließlich der Pleura- und Mediastinalaffektionen sowie der *Lungentuberkulose*, bei denen sich insgesamt 41 positive Fälle (davon 18 Lungentuberkulosen) finden. Selbst bei alleiniger Berücksichtigung von Fällen der Gruppe I bleiben es immer noch 22 an Zahl (darunter 7 Lungentuberkulosen). Eine nur um wenig geringere Menge machen die *Herzkreislauferkrankungen* (einschließlich von 3 Fällen toxischer Diphtherie mit Kreislauftod) aus, nämlich

29 Fälle (in Gruppe I allein 12 Fälle). Nierenerkrankungen (besonders Schrumpfnieren: 7 Fälle) und schwere allgemeine Anämien (6 Fälle) verzeichnet auch HESSE, allerdings weit weniger als wir (nur je 1 Fall).

Wenn man von 5 positiven Befunden bei Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten (Meningitis, Tumoren) sowie 3 Erstickungsfällen (darunter 2 Fruchtwasser-aspirationen) absieht, verteilen sich die restlichen Fälle auf nur vereinzelte, uncharakteristische Vorkommnisse wie ältere Peritonitis (3 Fälle), Septicopyämie (2 Fälle), Tot- bzw. Frühgeburten mit unklarer Todesursache (2 Fälle), Verschlußikterus und Coma diabeticum (je 1 Fall); Zustände, bei denen sich im allgemeinen sonst keine vakuolige Degeneration der Leberzellen nachweisen lässt.

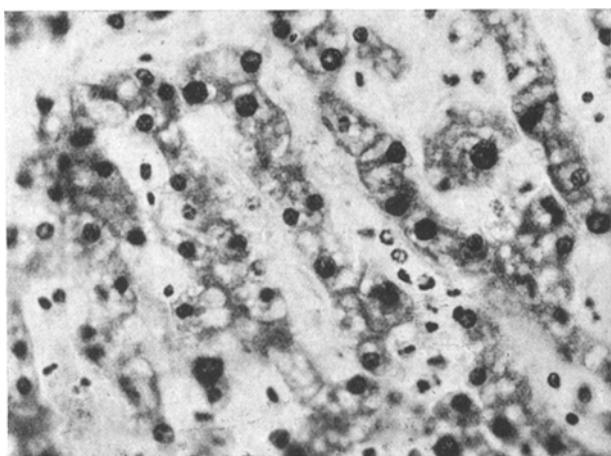


Abb. 1. Vakuolige Degeneration der Leberzellen. S. 1093/46, 27 Jahre ♀. Akuter Herz- und Kreislaufstod bei Diphtherie. 330fache Vergrößerung.

Anfangs müssen wir definieren, was wir unter der „vakuoligen Degeneration“ im engeren Sinne verstehen. Es gibt nämlich in den Leberzellen eine Vielzahl einander ähnlicher, zum Teil nur scheinbarer Hohlräumbildungen, deren Eingruppierung im Schrifttum nicht einheitlich gehandhabt wird.

So kennen wir Sekretionsvakuolen, Nahrungsvakuolen (BIERMANN-DÖRR), hyaline Kugeln und Eiweißspeicherungen im Protoplasma (WEGELIN, GROSS), „Verdauungsvakuolen“ um phagocytierte Lympho- bzw. Leukocyten (BIERMANN-DÖRR) und Erythrocyten (RÖSSEL) sowie Vakuolen um sog. Einschluskkörperchen (TERBRÜGGEN). Ferner kann auch Glykogen bei beginnendem Abbau (Eigenbeobachtungen in Tierlebern) gelegentlich eine Vakuolenbildung vortäuschen, ähnlich wie das tropfig gespeicherte Fett im Hämalaun-Eosinschnitt. Besonderer Abgrenzung bedürfen schließlich die tropfige Entmischung und die sog. blasige Entartung.

Die in dieser Arbeit vorwiegend behandelte „vakuolige Degeneration“ schlechthin (Abb. 1) steht in bezug auf die Größe der Vakuolen etwa in der Mitte zwischen der tropfigen Entmischung, welche erst mit stärksten mikroskopischen Systemen erkennbar ist, und der blasigen Entartung,

die zu unförmigen, bereits bei schwächsten Vergrößerungen auffallenden Aufreibungen des Zelleibes quasi gleich einer einzigen riesigen Vakuole führt (Abb. 2).

Die Morphologie der Vakuolen ist einfach. Sie liegen einzeln oder zu mehreren nebeneinander im Zellplasma und stellen rundliche bis ovale, oft unregelmäßig polygonale, immer scharf konturierte Bildungen dar, welche gelegentlich den Zellkern leicht eindellen. Sie fallen dem getübtten Auge schon bei etwa 100facher Vergrößerung auf.

Mehrfach sind die Vakuolen optisch „leer“. Meist scheint jedoch der Vakuoleninhalt mit Eosin diffus rötlich angefärbt, ohne aber immer einen Spalt erkennen

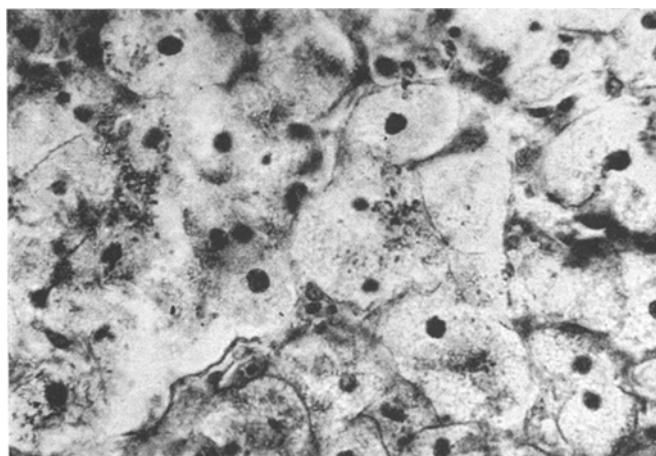


Abb. 2. Blasige Entartung der Leberzellen. S. 124/47, 64 Jahre ♂. Zustand nach Prostatektomie vor 5 Tagen. Urosepsis. 330fache Vergrößerung.

zu lassen. Eine weitere Möglichkeit ist das Vorkommen verschieden großer, homogener, stärker rot angefärbter Kugeln oder Schollen inmitten größerer, scharf begrenzter Vakuolen, wobei aber keine feste Relation im Größenverhältnis zwischen letzteren und den Inhaltmassen besteht. Die gleichen Kugeln haben wir auch einigemale außerhalb von Vakuolen im Protoplasma beobachtet. Eine Gesetzmäßigkeit im Auftreten einmal leerer, ein andermal beinhalteter Vakuolen konnten wir am Sektionsmaterial nicht feststellen.

Als wichtigste Eigenschaft scheint uns die fehlende Affinität des Vakuoleninhalts zu Fettfarbstoffen und Bestschem Karmin zu dünken, d. h. er ist fett- und glykogenfrei! Beziiglich des Ausfalls anderer Färbungsmethoden und fixierungs-technischer Untersuchungen sei auf PICHOTKA verwiesen, der die Möglichkeit einer postmortalen Entstehung der Vakuolen infolge unzweckmäßiger Fixierung mit der üblichen etwa 10%igen Formalinlösung (BANG und SJÖVALL) ausschließen konnte.

Unsere eigenen Untersuchungen ließen uns rasch zu der Überzeugung gelangen, daß mit einer allein auf den Vakuoleinhalt beschränkten morphologischen und histochemischen Forschung kaum noch wesentlich neue Entdeckungen zu erzielen sein dürften. Dagegen ist es aufschlußreicher, den „Umweltsbeziehungen“ der Vakuolen nachzugehen, d. h.

ihr Verhalten zu anderen Plasmeinschlüssen bzw. -veränderungen und zum Zellkern zu beachten, des weiteren aber auch die wechselnde Lage der vakuolär veränderten Zellen oder Zellgruppen im Läppchen und eine mögliche Abhängigkeit von Kreislaufstörungen zu überprüfen.

Besonders enge Beziehungen bestehen zwischen der Ausbildung von Vakuolen und einer deutlichen *Lipofuscinablagerung* in gleichen Leberzellen.

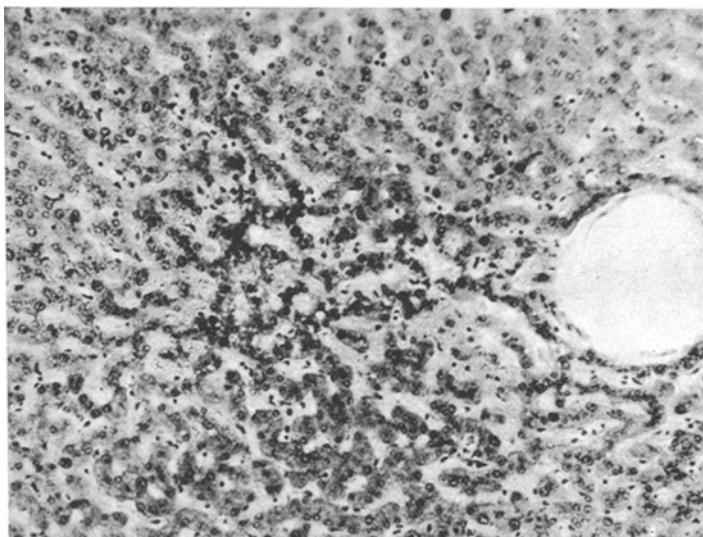


Abb. 3. Sektorförmige Vakuolenbildung, gekoppelt mit Lipofuscinablagerung. S. 287/47, 73 Jahre ♂. Lungensilikose, schwerste Coronarsklerose. 120fache Vergrößerung.

Nicht nur, daß beide Veränderungen ausnahmslos in allen den Fällen, in denen sich überhaupt Lipofuscin findet, ohne weiteres in derselben Zelle nebeneinander vorkommen; es besteht sogar oft eine direkte gegenseitige Koppelung, worauf auch TERBRÜGGEN hinweist.

Relativ häufig ist der in Abb. 3 dargestellte Befund zu erheben: Das Abnutzungspigment ist hier nicht gleichmäßig in allen zirkulär um die Zentralvene gelegenen Leberzellen angehäuft, sondern nur in einem etwa sektorförmigen Ausschnitt. Die Einlagerung von Vakuolen bevorzugt nun auffälligerweise dieselben pigmenthaltigen Zellen und fehlt in dem unpigmentierten Läppchenbezirk.

Während Lipofuscin und Vakuolen in der Regel unbeeinflußt nebeneinander im Zellplasma liegen, haben wir einmal auch eine „mantelförmige Einhüllung“ der Vakuolen durch eine feine Pigmentschicht beobachtet; ein Befund, den wir vereinzelt auch in vakuolär degenerierten Herzmuskelfasern erhoben haben.

Nicht die gleichen engen Beziehungen bestehen zwischen der vakuoligen Degeneration und der Ablagerung von *Fett* in der Leber.

Gewiß können in der gleichen Zelle recht häufig Fettropfen neben Vakuolen vorhanden sein, wie es auch HESSE erwähnt, aber eine obligate Koppelung zwischen der zentralen Leberverfettung und der ja auch häufig im Läppchenzentrum

lokalisierten vakuoligen Degeneration ist nicht nachzuweisen. Das geht schon daraus hervor, daß die zentrale Leberverfettung unter unseren 336 Fällen in 17,6% (= 59 Fällen), unter den 207 vakuolenfreien Fällen in 18,3% (= 38 Fällen) und unter den 129 vakuolig degenerierten Fällen in 16,3% (= 21 Fällen) vorkommt. Dabei ist nur 3mal eine wirklich starke Verfettung mit einer beachtlichen Vakuolusbildung vergesellschaftet.

Ebensowenig wie bei der Fetteinlagerung in die Zelle haben wir sichere gegenseitige Beziehungen zwischen der vakuoligen Degeneration und der *tropfigen Entmischung* feststellen können.

Bei unseren systematischen histologischen Untersuchungen können wir zwar in Übereinstimmung mit PICHOTKA mehrfach einen fast lückenlosen Übergang zwischen den feinsten Tröpfchen und den großen Vakuolen nachweisen. Aber eine Regelmäßigkeit etwa in dem Sinne, daß nun gewissermaßen als „Vorstufe“ der vakuoligen Degeneration unbedingt immer auch eine tropfige Entmischung ausgebildet sein müßte, besteht keineswegs, denn in etwa 31% unserer daraufhin untersuchten Fälle fehlt trotz ausgedehnter Vakuolusbildung eine begleitende tropfige Entmischung.

Von besonderer Wichtigkeit scheinen uns die *Größenverhältnisse* der vakuolig entarteten Zellen zu sein. Die naheliegende Annahme, wegen des Auftretens der oft recht großen Vakuolen im Plasma müßte eine Zellvergrößerung die notwendige Folge sein, läßt sich am Sektionsgut *nicht bestätigen!* Im Gegenteil scheint eine mehr oder weniger deutliche *Zellatrophie* fast die Regel zu sein (Abb. 1).

Nur in etwa 1/6 der deutlich vakuolig veränderten Fälle sind die betroffenen Parenchymzellen nicht auffällig atrophiert. Im Gegensatz dazu erscheinen die Leberzellen bei der blasigen Entartung regelmäßig erheblich, gelegentlich sogar gewaltig aufgebläht (Abb. 2).

Weiterhin ist das Verhalten des *Zellkerns* wichtig. Zumeist läßt er in den vakuolig degenerierten Zellen jegliche pathologischen Veränderungen vermissen.

Gelegentliche Eindellungen der Kernblase durch teilweise anliegende Vakuolen sind kein Zeichen einer Schädigung. Allerdings erscheinen zwar die Kerne der vakuolisierten Zellen im Läppchenzentrum etwas kleiner und chromatinreicher als die der Peripherie, doch sind das noch im Bereich des Physiologischen liegende Eigenschaften aller Zentrumszellen.

Die einzige Ausnahme von dem geschilderten Verhalten findet sich dann, wenn die vakuolig degenerierten Zellen *nekrobiotisch* werden. In etwa 28% unseres Materials kommen nämlich vakuolige Entartung und zentrale Läppchennekrose in derselben Leber vor. Bei der bekannten Häufigkeit beider Veränderungen könnte ein solches Zusammentreffen allerdings als zufällig erscheinen, wenn sich nicht besonders enge gegenseitige Beziehungen nachweisen ließen. Die Nekrosen werden nicht nur häufig von vakuolig degenerierten Zellen saumförmig umschlossen, sondern wir finden mehrfach auch direkt innerhalb des Nekrosebereichs größere Vakuolen in dem durch seine Acidophilie und Verklumpung bereits die irreparable, zum Zelltode führende Schädigung anzeigen Protoplasma. Selbst in völlig kernlosen Zelleichen haben wir in 16 Fällen noch deutliche fettfreie Vakuolen nachweisen können (Abb. 4).

Soweit die objektive Schilderung der Histologie des einzelnen vakuolig degenerierten Zellindividuums! Von nicht geringerer Bedeutung sind unseres Erachtens Untersuchungen über die besonderen *Lagebeziehungen* der vakuolisierten Zellen in den Leberläppchen.

Nach PICHOTKA und HESSE müßte man erwarten, die vakuolige Degeneration gleichmäßig über die ganze Leber verteilt mit Schwerpunkt jeweils im *Zentrum aller Läppchen* anzutreffen. Diese Art der Anordnung stellt aber nach unseren Untersuchungen *nicht* die Regel dar, da wir sie nur im kleineren Teil unseres Sektionsgutes festgestellt haben (nur in den 41 Fällen der Gruppe I).

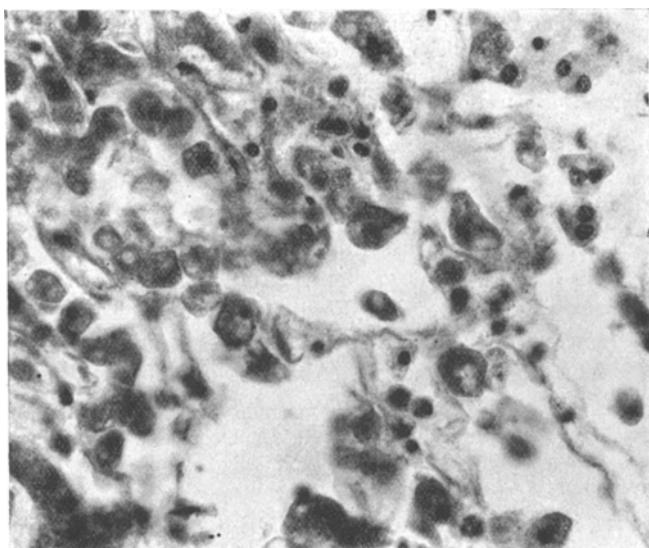


Abb. 4. Vakuolen in nekrotischen Leberzellen. S. 1055/46, 35 Jahre ♀. Osteomyelitis, Herzversagen bei akuter Myeloblastenleukämie. 330fache Vergrößerung.

Häufiger aber ist der Befund einer *unregelmäßigen* Verteilung in der Leber! Vielfach fehlen in mehreren Läppchen jegliche pathologischen Veränderungen, während in anderen Teilen desselben Präparates eine deutliche vakuolige Entartung vorhanden ist. In anderen Fällen ist außerdem noch die Anordnung der vakuolisierten Zellbezirke in den einzelnen Läppchen sehr eigenartig. Diese sind nämlich *sektorförmig* zur Zentralvene gelegen (Abb. 3), die restlichen Teile des Läppchens aber sind völlig vakuolienfrei.

Dieser Tatsache messen wir eine erhebliche Bedeutung bei! Es gibt also Zellverbände mit schwerster vakuoliger Degeneration in unmittelbarer Nachbarschaft anderer völlig unveränderter Zellgruppen, obgleich beide zum Zuflußgebiet derselben Zentralvene gehören.

Ferner gibt es Fälle, in denen die vakuolige Degeneration nicht — wie zumeist — das Läppchenzentrum betrifft, sondern in der *Intermediärzone* (Abb. 5) oder vereinzelt sogar in der Peripherie lokalisiert

ist. In diesen Lebern wird also die unmittelbare Umgebung der Zentralvene, d. h. der am meisten „venös“ versorgte Teil der Läppchen, von normalen Leberzellen eingenommen.

Die gleiche Bedeutung hat das relativ seltene Vorkommen (8 Fälle) einer zwar vorwiegend zentral gelegenen vakuoligen Entartung, verbunden jedoch mit dem Freibleiben eines Mantels von 2—3 Zellagen direkt um die Zentralvene, Bilder, die auch PICHOTKA bei seinen Tierversuchen als „häufig“ anführt.

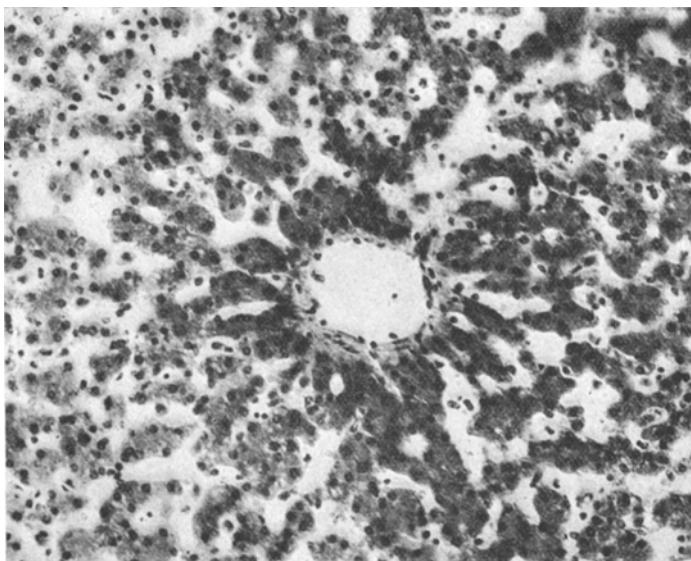


Abb. 5. Vakuolige Degeneration in der Intermediärzone des Leberläppchens. S. 41/47.
2 Monate ♀. Abszedierende Herdpneumonien, Pleuraempyem, Perikarditis.
160fache Vergrößerung.

Zuletzt bleibt noch der am schwierigsten in seiner Genese zu klärende Befund von *fleckförmigen*, fast „miliaren“ vakuolisierten Bezirken irgendwo in der intermediären Läppchenzone (Abb. 6), in gleicher Art, wie wir die Anordnung der so häufigen umschriebenen Lebernekrosen zu sehen gewohnt sind. Solche Herde, die wir in 22 Fällen nachgewiesen haben, sind rings von völlig unveränderten Leberzellen umgeben.

Ein wichtiger Hinweis sei uns zum Abschluß dieses Kapitels noch gestattet: die vakuolig degenerierten Zellen liegen niemals als isolierte Individuen ohne Zusammenhang verstreut im Läppchen, sondern sie sind auch in Fällen mit nur gering ausgebreiteten Veränderungen *stets* zu kleineren oder größeren *Gruppen* zusammengelagert.

Diese Tatsache leitet zu dem Versuch über, solche vakuolig entarteten Zellkomplexe in Beziehung zu örtlichen *Kreislaufstörungen* zu setzen, die im histologischen Präparat allerdings nur aus der Weite der

Capillaren erschlossen werden können. (Kritische Überlegungen hierzu in Teil III.) Relativ leicht zu beurteilen sind die Zusammenhänge bei den 41 Fällen der Gruppe I, bei denen das gesamte Läppchenzentrum gleichmäßig vakuolisiert ist. Hierbei sind 21 mal die zentralen Capillarabschnitte deutlich gegenüber denen der Peripherie erweitert, in weiteren 9 Lebern sogar hochgradig dilatiert, an einzelnen Stellen fast kavernös ausgebuchtet.

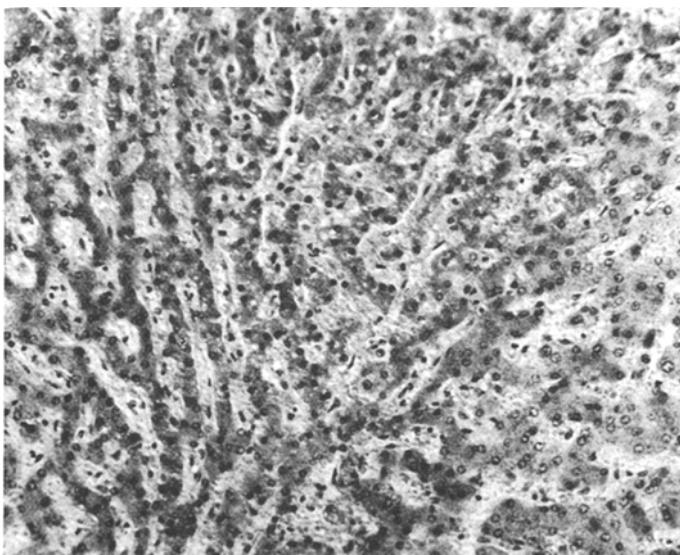


Abb. 6. Fleckförmige vakuolige Degeneration. S. 126/47, 63 Jahre ♂. Bronchialkrebs, Pleuraempyem. 160fache Vergrößerung.

Unter diesen 30 Fällen mit ausgesprochenen Capillarerweiterungen im Bereich der vakuolig degenerierten Zellbezirke haben wir nur 9mal die deutlichen Zeichen einer *chronischen* Stauung mit dem bekannten Bilde erheblicher Atrophie der zentralen Leberzellbalken und ausgedehnten Stauungsnekrosen feststellen können. Dagegen kann in 3 Fällen (chronische Bronchitis, — lobäre Pneumonie — Erstickung durch Blutaspiration) auf eine ganz akute, schwere Stauung mit noch völlig fehlender Stauungsatrophie geschlossen werden.

Nicht immer muß übrigens die „zentrale“ Capillarerweiterung ausschließlich auf die Läppchenmitte im engeren Sinne beschränkt bleiben, sie kann vielmehr häufig auch auf den intermediären, ja gelegentlich sogar auf den peripheren Teil kontinuierlich übergreifen, wobei dann auffälligerweise stets auch die begleitende vakuolige Degeneration die erweiterte Ausdehnung aufweist.

Nur in 9 untersuchten Lebern der Gruppe I ist die zentrale Capillarerweiterung als minimal und in 2 weiteren Fällen (Totgeburt — lebensschwache Frühgeburt) als völlig fehlend zu bezeichnen.

Dem häufigen Zusammentreffen von vakuoliger Degeneration und zentraler Capillarerweiterung (in 30 von 41 Fällen) wird man wegen des ganz allgemein in der Leberpathologie nicht seltenen Vorkommens der letzteren keine besondere Beweiskraft in bezug auf eine eventuelle gegenseitige Abhängigkeit beimesse können. Wissen wir doch, daß gerade das zentrale Capillargebiet, ganz abgesehen von chronischen Stauungszuständen, nicht etwa nur auf akute, ja perakute venöse Hyperämien, sondern auch auf verschiedenste, wohl auf nervösem Wege herangeführte Reize außerordentlich leicht mit einer Weiterstellung reagieren kann.

Bedeutungsvoller erscheinen uns deshalb andere Befunde, die wir eigenartigerweise fast ausschließlich im Kleinkindesalter erheben konnten. Hier ist die vakuolige Degeneration nämlich nicht wie gewöhnlich im Zentrum, sondern in der intermediären Zone der Läppchen ausgeprägt (Abb. 5). Auffallenderweise zeigen nun in denselben Leberpartien die gleichen *mittleren* Capillarteile eine deutliche Dilatation gegenüber einer einwandfreien Verengerung sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie.

Es gehören hierzu 5 Fälle der Gruppe II: S. 1031/46, 2 Monate ♂, rechtsseitige Herzhypertrophie, wohl nach fötaler Endokarditis; S. 1123/46, 9 Wochen ♀, Perikarditis bei Septicopyämie nach Pyodermie; S. 41/47, 2 Monate ♀, Perikarditis bei abszedierenden Pneumonien mit Pleuraempyem; ferner nicht mehr ganz so scharf abgesetzte Veränderungen bei S. 6 7/46, 2 $\frac{1}{2}$ Jahre ♂, Sarkomeinbruch in die Schädelhöhle; S. 1078/46, 1 Jahr ♂, Mihartuberkulose bei eingeschmolzenem Primärherd der Lunge.

Wie es uns überhaupt schon seit längerem aufgefallen ist, reagiert das capilliäre Blutgefäßsystem der Leber bei Kleinkindern häufig mit einer isolierten Erweiterung im *intermediären* Läppchenteil, während ein kürzeres Capillarstück in der äußersten Peripherie sowie direkt vor der Einmündung in die Zentralvene eng bleibt. (Wir führen nur einige, wahllos aus unserem Material herausgegriffene diesbezügliche Fälle *ohne* gleichzeitige Vakuolenbildung an. S. 117/46, 3 Monate ♂, Peritonitis; S. 539/46, 11 Tage ♀, Dermatitis exfoliativa; S. 996/46, 6 Monate ♀, Aspiration bei vollem Magen und Status lymphaticus; S. 1086/46, 4 Monate ♂, Septicopyämie; S. 1113/46, 15 Tage ♂, hämorrhagische Pneumonien.)

Wenn wir in den oben beschriebenen Fällen die im *intermediären* Läppchenabschnitt gelegene vakuolige Degeneration ausgerechnet mit der *intermediären* Capillarerweiterung ebenso regelmäßig gekoppelt finden wie in den Erwachsenenfällen die *zentrale* Kapillarhyperämie mit der ebenfalls *zentral* gelagerten vakuoligen Entartung, dann möchten wir diese Tatsache doch nicht als reinen Zufall ansehen. Noch viel auffälliger kennzeichnen sich aber die engen Zusammenhänge zwischen Zustand des Kapillarsystems und vakuoliger Degeneration in den Fällen mit „fleckförmig“ oder „sektorförmig“ angeordneten Zellveränderungen!

So haben wir unter 22 Fällen eine deutlich „fleckförmig“ angeordnete vakuolige Entartung 18mal zusammen mit einer klar ersichtlichen

örtlichen Capillarerweiterung an der gleichen Stelle des Läppchens vorkommen sehen.

Es handelt sich dabei nicht etwa um ein zufälliges Zusammentreffen, denn die nicht sehr häufigen, an umschriebener Stelle zu findenden Komplexe vakuolär degenerierter Leberzellen und die in den betreffenden Organen ebenfalls recht unregelmäßig verteilten circumscripten Capillarektasien hätten sich — wollte man innere Zusammenhänge leugnen — doch dann größtenteils „verfehlt“ müssen! Sind sie aber wie hier regelmäßig gekoppelt, dann dürfen wir mit Recht ein kausales Abhängigkeitsverhältnis voraussetzen. (In 3 von 22 Fällen ist ein gleichzeitiges Vorkommen von Capillardilatation und vakuoliger Entartung nur angedeutet und in 1 garnicht nachzuweisen.)

Schließlich muß von einem gleichen Zusammentreffen der Änderung der Kapillarweite mit vakuoliger Entartung auch noch in 20 der restlichen 32 (auf 100) Fälle berichtet werden, bei denen, wie wir es genannt haben, „sektorförmig“ angeordnete vakuolenthaltige Zellgruppen vorliegen.

Vielfach sind nämlich die um eine Zentralvene herum gelagerten Capillaren nicht alle gleichsinnig erweitert, sondern nur in einem bestimmten Bruchteil, wie es Abb. 3 erkennen läßt. In solchen Lebern liegt die Vakuolenbildung auffallenderweise stets im gleichen Sektor wie die erweiterten Kapillaren, wohingegen der übrige Läppchenausschnitt in Umgebung der hier engen Blutbahn entsprechend nicht degenerierte Leberzellbalken aufweist. (Von den restlichen 12 Fällen ergeben 4 nur angedeutet positive und 8 eindeutig negative Befunde.)

Nach allen den hier angeführten Ergebnissen, die in insgesamt 73 von 100 untersuchten Fällen positiv, in 16 Fällen angedeutet und nur in 11 Fällen negativ waren, dürfte ein Zusammenhang zwischen Weite der Lebercapillaren und Ausbildung einer vakuoligen Degeneration der Leberzellen als erwiesen gelten.

Diese Beziehungen sind natürlich nur einseitig. Wohl ist eine vakuolige Degeneration in der Regel mit einer Capillarerweiterung gekoppelt, es muß aber nicht etwa umgekehrt jede örtliche Dilatation von Lebercapillaren unbedingt auch stets zu einer Vakuolenbildung führen.

Neben den Änderungen der Capillarweite könnten möglicherweise auch die heute unter dem Begriff der *serösen Entzündung* (EPPINGER, RÖSSLER) bekannten Erscheinungen einen Einfluß auf die Ausbildung einer vakuoligen Degeneration ausüben.

Bei unseren 100 Fällen mit deutlicher vakuoliger Entartung sind 26mal die Zeichen einer gleichmäßig über das Organ verteilten und 17mal die einer nur regionär angeordneten serösen Entzündung zu erkennen. Einen direktén örtlichen Zusammenhang zwischen letzterer und zugeordneter Vakuolenbildung haben wir aber nur in 9 Fällen festgestellt. In 46 Fällen ist eine seröse Entzündung auszuschließen, in den restlichen 11 Fällen fraglich.

Schließlich haben wir, angeregt durch die Versuchsergebnisse PICHOTKAS und die Sektionserfahrungen von MÜLLER und ROTTER, die Befunde einer vakuoligen Entartung in der Leber mit einer solchen im *Herzmuskel* in Beziehung zu setzen versucht.

Die Bilder der Vakuolisierung der Herzmuskelfasern sind aus den Arbeiten dieser Autoren hinlänglich bekannt, so daß sich eine nochmalige Erörterung erübrigte.

Da sich uns eine vergleichende Betrachtung beider Organe erst später als notwendig erwies, wurde anfänglich der Herzmuskel nicht geschnitten. Wir können deshalb nur in 64 (von 100) Fällen über Leber- und Herzbefund vom gleichen Patienten berichten.

Die Ergebnisse fallen anders aus, als man zunächst vermuten möchte! Von 31 Fällen der Gruppe I finden sich nur in 4 Herzen entsprechend starke vakuolige Veränderungen. In weiteren 13 Fällen sind diese zwar geringer, aber immerhin noch als eindeutig positiv zu bezeichnen, so daß sich 17 mal die Befunde der vakuoligen Degeneration in Leber und Herzmuskel ungefähr entsprechen.

In den übrigen 14 Fällen aber steht die vakuolige Entartung der Herzmuskelfasern ganz erheblich hinter derjenigen der Leber zurück; und zwar sind in 10 (von 14) Fällen wenigstens noch spärliche fettfreie Vakuolen in einzelnen Muskelfasern zu finden, während sie in den restlichen 4 fehlen.

In Gruppe II ist in 15 von 33 Fällen die vakuolige Degeneration im Herzen nur sehr spärlich entwickelt, in 7 fehlen Vakuolen, so daß in $\frac{2}{3}$ der Fälle der Gruppe II eine gewisse Übereinstimmung in beiden Organen besteht. Schwer verständlich aber wird der Befund von 5 Fällen mit kräftig entwickelter und 6 Fällen mit sogar ganz außerordentlich stark ausgebildeter vakuoliger Entartung im Herzmuskel in Gruppe II. Gerade bei diesen letzteren war 4 mal der Befund von Vakuolen in der Leber besonders spärlich und unbedeutend; Nekrosen waren nur 2 mal zu finden.

Diese unübersichtlichen Ergebnisse veranlaßten mich, als unerlässliche Gegenprobe auch Herzen von solchen Patienten zu untersuchen, bei denen in der Leber überhaupt keine vakuolige Degeneration (auch nicht in Spuren!) nachweisbar ist (36 Fälle, in Gruppe III zusammengefaßt). Das Ergebnis muß überraschen! Denn die naheliegende Annahme, bei fehlender Vakuolisierung der Leber müßte auch der Herzmuskel vakuolienfrei sein, bestätigt sich nur in 3 Fällen.

Ich muß hier erwähnen, daß es meiner Meinung nach einen von Vakuolen völlig freien Herzmuskel bei Sektionsfällen nur selten zu geben scheint. Bei hinreichend ausdauernder Durchmusterung mehrerer Schnitte aus verschiedenen Herzteilen wird man fast stets wenigstens einzelne große, klar gezeichnete fettfreie Vakuolen entdecken. Wenn man solche Fälle mit nur sehr spärlicher Vakuolusbildung praktisch als negativ rechnet, so ist bei meinen 36 Fällen wenigstens 16 mal übereinstimmend das Fehlen von Vakuolen in Leber und Herzmuskel zu konstatieren.

In mehr als der Hälfte der Fälle aber (20 von 36) weist der Herzmuskel eine *erhebliche*, davon in 6 Fällen sogar eine *überaus starke* vakuolige Degeneration auf (Abb. 7), ohne daß in der Leber auch nur eine Spur ähnlicher Veränderungen zu entdecken wäre!

Zusammengefaßt stehen also in Gruppe I (bei insgesamt 31 Fällen) 17 positive (d. h. in Leber und Herz übereinstimmend Vakuolen zeigende) 14 negativen (d. h. keine Kongruenz in Leber- und Herzbefund aufweisenden) Fällen, in Gruppe II (bei insgesamt 33 Fällen) 11 positive — 22 negativen und in Gruppe III (bei insgesamt 36 Fällen)

16 übereinstimmende (d. h. sowohl in Leber wie Herz vakuolenfreie) Fälle — 20 nicht kongruenten Fällen gegenüber.

II. Tierexperimentelle Untersuchungen.

Manche Fragen über Entstehung und Verlauf der vakuoligen Degeneration in der Leber lassen sich weder durch alleinige Untersuchung des Sektionsmaterials klären, noch sind sie bisher durch die experimentellen Ergebnisse von ALTMANN, PICHOTKA, RAUM sowie v. SKRAMLIK

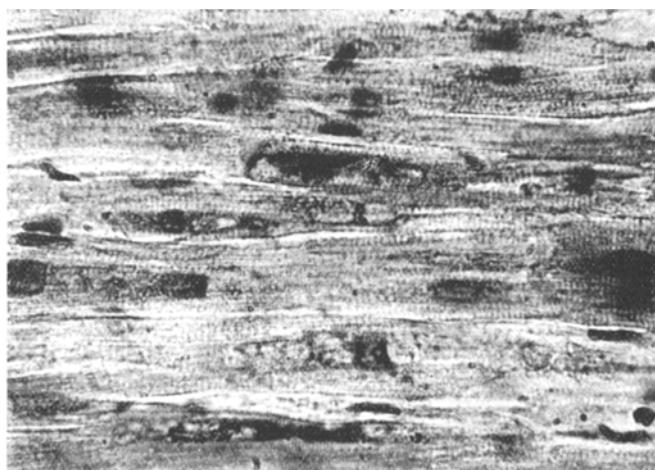


Abb. 7. Vakuolige Degeneration der Herzmuselfasern. (Keine Vakuolenbildung in der Leber!) S. 57/47, 27 Jahre ♀. Ölimmersion. Akuter grippaler Infekt, Hirnschwellung.

und HÜNERMANN restlos beantwortet worden. Ich habe deshalb neue Tierversuche ausgeführt. Dabei sollen *allgemeine*, den *Gesamtorganismus* ganz gleichmäßig treffende Einwirkungen (wie Sauerstoffminderung in der Atemluft, Beimengungen giftiger Gase, Injektionen differenter chemischer Substanzen, Infusionen übergroßer Mengen sog. physiologischer Lösungen und Kollapsversuche) vermieden werden. Ich habe mich also bemüht, möglichst nur *örtliche* Störungen zu setzen.

Es standen mir insgesamt 71 Kaninchen im Alter von etwa 4—6 Monaten mit einem Durchschnittsgewicht von 2300—2700 g zur Verfügung, welche bei normaler Gemischtfütterung direkt dem Stall entnommen wurden. Die Laparotomien führte ich in Morphin (0,02/kg)-Äthernarkose unter aseptischen Kautelen durch. Die Tötung erfolgte meist durch Nackenschlag, vereinzelt durch Luftembolie. Die Organe (stets alle Leberlappen, Herzmuskel, Milz und Nieren) wurden lebenswarm in 10%iger wäßriger Formalinlösung sowie (einzelne Leberstücke) in gesättigter Dextrose-Formalinlösung (für Glykogenfärbung) fixiert.

Zur Frage der unerlässlichen Kontrollen (insgesamt 9 Tiere) sei bemerkt, daß ich einmal ein in tabula durch Verblutung infolge versehentlicher Venenverletzung innerhalb von 2—3 Min. eingegangenes Kaninchen berücksichtigt habe, ferner

solche Tiere der Gruppe A, bei denen die anfangs noch fehlerhaft konstruierten Klammern (siehe unten) nicht richtig gefaßt haben, so daß eine Strömungsbehinderung völlig unterblieben ist. Ich habe dabei niemals fettfreie Vakuolen in Leberzellen gesehen.

Als weitere wertvolle Kontrollmöglichkeit erweist sich die vergleichende Untersuchung des Lobus caudatus, welcher beim Kaninchen bekanntlich einen völlig isolierten Lappen mit gesonderter, wesentlich weiter stromaufwärts in die Hohlvene einmündender Lebervene darstellt, worauf JAFFÉ ausdrücklich hinweist (siehe unten).

Die Versuche sind in zwei grundsätzlich verschiedene Gruppen mit jeweils mehreren Unterabschnitten eingeteilt.

Versuchsgruppe A.

In dieser Gruppe (mit 51 Tieren) ist der Blutabfluß aus der Leber durch rein mechanische Drosselung der Vena cava inferior (zwischen Leber und Zwerchfell) oder der Lebervenen selbst eingeschränkt bzw. völlig gesperrt worden.

Die experimentelle Lebervenensperre ist wegen der technischen Schwierigkeiten — soweit wir die vorliegende Literatur übersehen — bisher nur von 6 Untersuchern durchgeführt worden. Es handelt sich nicht um eine typische Operation, und HABEELAND führt sie in der „Operativen Technik des Tierexperiments“ nicht an.

Von JORES wurde die Drosselung der Lebervenen an Katzen durchgeführt (siehe SCHEFFEN), O. HESS verengerte bei Hunden die V. cava inf., LOUROS (mit SCHMECHEL) verschloß bei 11 Kaninchen alle Lebervenenäste bis auf einen und GLOGGENGIESSEK gelang es, bei 2 (von 4) Kaninchen jeweils einen Lebervenenast zu unterbinden. Schließlich hat PRATT „die Vena hepatica unterbunden“, um eine Leberstauung zu erzielen, und CALLAWAY hat bei Hunden den Blutabfluß aus der Leber auf 10—30 Min. verlegt. MEYTHALER sowie EPPINGER und LEUCHTENBERGER zitieren die Durchführung der isolierten experimentellen Unterbindung der Lebervenen, ohne jedoch entsprechende Literaturangaben zu machen. Wir wissen also nicht, ob sie sich nur auf die sechs von mir angegebenen Autoren beziehen. Als Kuriosum sei noch die Versuchsanordnung THACHERS erwähnt, welcher bei Katzen von der Vena jugularis aus einem mit einem Katheter verbundenen Ballon in die untere Hohlvene einführte. Durch Aufblasen des letzteren sperrte er dann den Blutabfluß. Eine Vakuolenbildung wird von keinem der Autoren erwähnt!

Nur in den ersten 7 meiner Versuche habe ich mit Fadenunterbindung gearbeitet. Wegen technischer Unzulänglichkeiten, durch die ich auch einzelne Tiere infolge Verblutung verloren habe, verließ ich diese Operationsmethode. Bei den übrigen Tieren habe ich dünne, federnde, von mir selbst gebogene Metallklammern verwendet, welche — mit einer entsprechend gebauten Faßzange auf die Vene gesetzt — eine Sperre, bzw. bei nur teilweise erfolgtem Ansetzen eine entsprechende Drosselung des Blutabflusses aus der Leber bewirken. Grad und Ort der Venensperre lassen sich bei der Sektion stets genau kontrollieren. Seit Verwendung der Klammern hat es keine Zwischenfälle mehr bei der Operation gegeben, welche in wenigen Minuten durchgeführt werden kann. Zwar sind Drucknekrosen der Venenwand bei mehrtagigen Versuchen die Folge, doch ist es niemals zu einer Blutung in die Bauchhöhle gekommen.

Mit dieser Methode der Venendrosselung habe ich bei 33 Tieren einwandfrei Vakuolen in der Leber erzeugen können. Bei den restlichen Kaninchen ist die Vakuolisierung teils ausgeblieben, weil ich den Versuch zu früh abgebrochen habe bzw. einzelne Tiere perakut eingegangen sind, oder weil ich die mechanische Stauung zu schwach angelegt habe. Zu einem anderen Teil ist das Stadium der Vakuolenbildung auch bereits durchlaufen (siehe unter Nekrosen).

Die einzelnen Abschnitte der Versuchsgruppe A sind so gestaltet, daß im Abschnitt a die Tiere zusammengefaßt sind, bei denen ich die Venensperre bis zum Spontantod belassen habe. Im Abschnitt b ist die Leber kürzere oder längere Zeit vor dem Spontantode untersucht worden, und im Abschnitt c habe ich den Venenverschluß wieder gelöst und die Tötung der Kaninchen erst mehrere Stunden später vorgenommen, so daß die Tiere nach Aufhebung der Leberstauung noch längere Zeit unter äußerlich unbeeinflußten Kreislaufverhältnissen leben konnten.

Der Abschnitt a umfaßt insgesamt 16 Versuche mit Spontantod der Tiere. Entsprechend den verschiedenartigen Ergebnissen unterscheide ich 3 Versuchsreihen. Die morphologischen Leberveränderungen hängen dabei vor allem von der wechselnden Versuchsdauer ab.

Diese variiert erstens je nach dem Grade des vollständigen oder unvollständigen Venenverschlusses. Eine gewisse Rolle spielt zweitens auch der Grad der Beteiligung des Lobus caudatus. Ist letzterer nämlich in eine erhebliche Stauung mit einbezogen, so scheint der Tod rascher einzutreten als bei fehlender Blatabflußbehinderung in demselben.

Am wichtigsten scheinen mir aber nicht näher faßbare individuelle Faktoren zu sein, die sich in 2 Richtungen auswirken können: einmal modifizieren sie die Versuchsdauer als solche bei gleichen mechanischen Stauungsverhältnissen. Zum anderen aber bewirken sie selbst bei gleich langer Stauungsdauer eine nicht unerhebliche Differenz in der Stärke der Vakuolenbildung in der Leber. Überschneidungen der einzelnen Versuchsreihen in zeitlicher Hinsicht müssen also in Kauf genommen werden.

Die 4 Fälle der 1. Reihe sind entsprechend der hierbei kürzesten Versuchsdauer von etwa 1 Stunde durch die erst im Beginn stehende Vakuolenbildung charakterisiert.

Glykogen in den meisten Leberzellen, bevorzugt in denen der Läppchenzentren(!) noch reichlich vorhanden. Gar nicht selten Vakuolisierung in stark glykogenhaltigen Zellen (Ölimmersion!). Nirgends Nekrosen; Verfettung höchstens spurenweise. Lobus caudatus in 2 der 4 Fälle vakuolenfrei, im 3. Fall nur unbedeutend vakuolisiert; im deutlichen Gegensatz zu den vakuolenhaltigen oberen Leberlappen.

Im einzelnen: Nach 10 Min. langer, sehr erheblicher Stauung (K. 18/46, 2650 g) Vakuolen noch nirgends zu entdecken, in allen Leberzellen reichlich Glykogen. Nach 40 Min. (K. 54/47, 2600 g ♀) bzw. 75 Min. (K. 32/46, 2650 g ♀) dagegen schon deutliche Vakuolenbildung. Viele Leberzellen immer noch stark glykogenhaltig. Den Übergang zur nächsten Reihe bildet K. 8/46 (2450 g), welches mit seiner Versuchsdauer von 4 Stunden schon etwas aus dem Rahmen der 1. Reihe fällt.

Doch sind deren Charakteristika, wie mittelstarke Vakuolenbildung, Glykogengehalt und fehlende Nekrosen deutlich.

In der 2. Versuchsreihe (7 Fälle) ist die *stärkste* überhaupt denkbare Vakuolenbildung zu verzeichnen! Ausnahmslos *alle* Läppchen sind in ihrer ganzen Circumferenz betroffen; sektorförmige Aussparungen fehlen. Die Befunde entsprechen also ganz der Gruppe I unserer Sektionsfälle. Allerdings ist bei den Tierversuchen im Gegensatz zum Sektionsgut

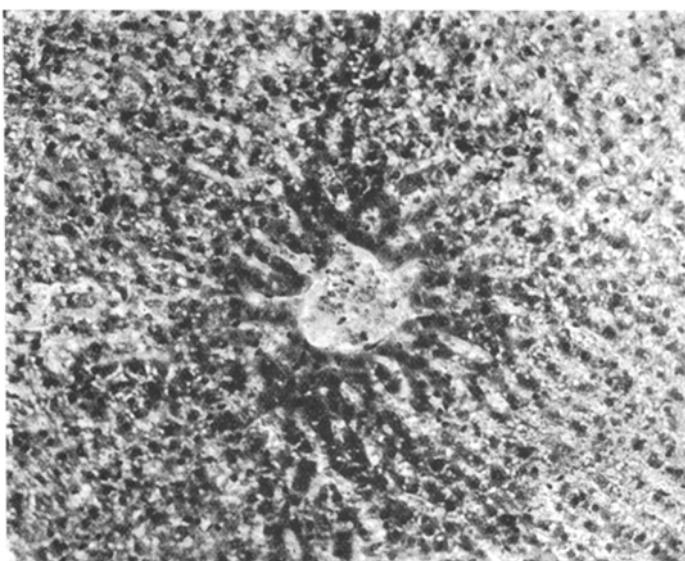


Abb. 8. Intermediäre vakuolige Degeneration in der Kaninchenleber (nach 39 Min. Stauung). K. 59/47, 2600 g. 135fache Vergrößerung.

auffallenderweise der *intermediäre* Läppchenteil bevorzugt, so daß ich das von PICHOTKA als „häufig“ bezeichnete Freibleiben der 2 bis 3 ersten Zellagen um die Zentralvene herum durchaus bestätigen kann.

Alle Leberzellen jetzt ohne Glykogen, Nekrosen aber noch nicht ausgebildet. In 5 Fällen keine Verfettung, in 2 Fällen peripher mäßig. Versuchsdauer durchschnittlich mehrere Stunden.

Eine gewisse Ausnahme machen allein K. 59/47 (2600 g, ♀) mit nur 39 Min. und K. 45/47 (2950 g, ♀) mit 66 Min. Lebenszeit, bei denen trotz der Kürze der Versuchsdauer doch schon eine außerordentlich starke Vakuolisierung aller Läppchen vorliegt, (Abb. 8). Es handelt sich hier also um eine besondere individuelle Variante! Die übrigen Tiere, K. 6/46 und 34/46 (je etwa 2500 g, 2 Stunden), K. 7/46 (2400 g, 2,5 Stunden), K. 24/46 (3150 g, 3 Stunden) und K. 13/46 (2400 g, 5,5 Stunden) stimmen in Versuchsdauer und histologischem Ergebnis besser überein.

Besondere Beachtung verdienen die Befunde der 3. Versuchsreihe (5 Fälle). Hier ist die Vakuolenbildung nur in der Mehrzahl, aber *nicht in allen* Läppchen zu finden, auch müssen eindeutig „sektorförmige“

Anordnungen der vakuolisierten Zellen notiert werden, ähnlich wie in Gruppe II unseres Sektionsmaterials. Die quantitativ geringere Vakuolenbildung wird hier aber durch das Auftreten *ausgedehnter Nekrosen* wettgemacht, innerhalb derer sich stets Vakuolen nachweisen lassen. Die Versuchsdauer beträgt mindestens 8 Stunden, meist aber mehr (etwa 1 Tag). Die Lebern sind jetzt makroskopisch nicht mehr so auffällig gestaut wie in frischen Fällen.

Glykogen dementsprechend nirgends mehr eingelagert. Dagegen deutlich zentrale Verfettung in den 4 Fällen mit längerer Stauung, (nicht bei K. 35, nur 8 Stunden). Lobus caudatus mehrfach sowohl in bezug auf Vakuolen wie auf Nekrosen völlig unverändert. Bei K. 35 (2650 g, 8 Stunden) Nekrosenbildung noch relativ frisch, reichlich mit Leukocyten durchsetzt; in den übrigen 4 Fällen (K. 3, 2650 g, 20 Stunden; K. 30, 2300 g, 28 Stunden; K. 5, 2350 g, 30 Stunden; K. 38, 2600 g, 33 Stunden) schon älter; Leukocyten in geringerer Menge, meist herdförmig eingestreut, mit deutlichen Alterungszeichen (Hypersegmentierung).

In allen 5 Fällen Nekrosen außergewöhnlich umfangreich, größte Teile der zentralen und intermediären Läppchenbezirke einnehmend. Oft nur noch ein schmaler Saum peripheren, meist stark verfetteten Gewebes frei. Mit Ausnahme von K. 5 auffallend scharfe, fast lineare Begrenzung zwischen Nekrose und benachbartem unveränderten Lebergewebe. Nekrosen meist zirkulär um die Zentralvene gelegen, mehrfach aber auch „sektorförmig“ in gleicher Anordnung wie die vakuolisierten Gebiete.

Vakuolen 3mal (K. 5, 30 und 35) reichlich, 1mal (K. 3) in mittlerer Menge und nur bei K. 38 spärlich ausgebildet. Sie liegen in *allen* Fällen nicht nur bevorzugt im Randgebiet der Nekrosen, sondern auch immer in nekrobiotischen Leberzellen selbst (ähnlich wie bei vielen Sektionsfällen). Im oft verfetteten Zellplasma neben den deutlichen rhektischen oder lytischen Veränderungen aufweisenden Kernen größere Vakuolen, selbst in völlig kernlosen Zelleichen.

Fassen wir die Ergebnisse des Abschnittes a kurz zusammen, so ist eine bestimmt gerichtete Entwicklung der histologischen Veränderungen entsprechend der Dauer des Venenverschlusses unverkennbar. Voraussetzung ist ein sehr erheblicher Grad der Stauung, wie er einmal durch den stets spontan erfolgten Tod der Tiere erwiesen wird, und wie man ihn autoptisch sowohl bei der Laparotomie an der kurz nach Anlegung der Venensperre einsetzenden als auch bei der Sektion noch kenntlichen recht erheblichen Vergrößerung und intensiv dunkelblauroten, oft fleckigen Färbung der Leber erweisen kann.

Es ist mir also ebenso wie PRATT stets gelungen, eine schwere akute Stauungsblutüberfüllung der Leber zu erzielen. Deshalb kann ich die Angabe GLOGGEN-GIESSERS, „das erwartete Ergebnis einer Stauungshyperämie des betreffenden, seines Blatabflusses durch Ligatur der Lebervene beraubten Lappens“ sei „nicht eingetreten“, nur so verstehen, daß er die akuten Stadien der Stauung nicht beobachtet hat; denn ich weiß aus eigenen Untersuchungen, daß die passive Blutüberfüllung der Leber nach 1—2 Tagen tatsächlich zurückgeht.

Daß der Tod nicht etwa immer die alleinige, unmittelbare Folge der Vakuolenbildung in der Leber ist, sondern daneben wohl noch andere, individuell bedingte Ursachen hat, beweisen vereinzelte Spontantodes-

fälle innerhalb der ersten Stunde mit nur relativ geringer vakuoliger Degeneration.

Die Leberzellen enthalten dann noch reichlich Glykogen. Wenn nach PICHOTKAS und eigenen Beobachtungen Glykogenverlust und Vakuolenbildung in den Zellen im allgemeinen auch parallel gehen, so müssen meine gelegentlichen Befunde von deutlichen Vakuolen in glykogenreichen Zellen deshalb besonders hervorgehoben werden. Es scheinen sich also Glykogenablagerung und Vakuolisierung nicht immer obligat gegenseitig auszuschließen.

Erst wenn die Kaninchen die Anlegung der Venensperre längere Zeit überleben (etwa 2—5 Stunden), ist eine ganz erhebliche Vakuolenbildung größter Leberabschnitte vorhanden, die etwa den Befunden PICHOTKAS bei Sauerstoffmangelatmung entspricht. Alle Läppchen sind gleich stark und gleichmäßig befallen. Glykogen fehlt jetzt überall.

Bei noch längerer Versuchsdauer (8 Stunden und mehr) treten neben deutlich erhaltenen, aber nur stellenweise und zwar auffällig sektorförmig angeordneter Vakuolenbildung erstmalig ausgedehnte Nekrosen in Erscheinung. Dabei verdient die innige Verknüpfung zwischen Ort der Vakuolenbildung und nekrobiotischen Bezirken besondere Beachtung; denn die Vakuolen liegen nicht nur im Randgebiet, sondern auch im Zentrum umfangreicher Nekrosen.

Im *Versuchsabschnitt b* sind die 33 Tiere zusammengefaßt, welche ich einige Zeit vor dem zu erwartenden Spontantode getötet habe.

Die Verschiedenartigkeit der Ergebnisse verlangt eine Einteilung in sogar 5 verschiedene Reihen, die sich aber gleichfalls im Sinne einer Steigerung der gesetzten Schädigungen zueinander in Beziehung setzen lassen. Drei Reihen entsprechen nach Art und Stärke des Leberbefundes etwa denen des Abschnitts a, die beiden anderen dagegen stellen neue Versuchsstadien dar und lassen eine Vakuolenbildung vermissen.

Die 1. Reihe mit fehlender Vakuolenbildung ist relativ inhomogen. Es sind in ihr sowohl solche Fälle vereint, bei denen aller Voraussicht nach wegen allzu geringer mechanischer Stauung selbst nach mehreren Tagen noch keine Vakuolen entstanden wären, als auch andere, die bei längerer Dauer wohl doch noch zur Vakuolenbildung geführt haben könnten und bei denen bereits Glykogen in der Leber fehlt. Keine Nekrosen! 8 mal Leber fettfrei, 5 mal mäßig stark peripher bzw. intermediär verfettet; keine zentrale Verfettung.

Die relativ hohe Zahl von Fällen dieser Reihe (13 Tiere: K. 4, 15, 17, 19, 23, 26, 27, 31, 43, 50, 53, 57, 58) erklärt sich dadurch, daß ich vielfach bestrebt war, eine schwächere Venensperre zu erzielen und deshalb operativ allzu vorsichtig vorgegangen bin. Doch dienen mir diese Versuche als willkommener Beweis dafür, daß nicht etwa die Anwesenheit eines Fremdkörpers, d. h. der Metallklammer in Gegend des Leber-Zwerchfellwinkels oder die Operation als solche die Ursache einer in anderen Fällen erzielten Vakuolisierung sein könnten. Es sind eben stets ein erheblicher Grad der Venendrosselung und damit eine starke passive Hyperämie notwendig, um eine vakuolige Degeneration zu erzielen.

Die Ergebnisse der 2. Reihe (8 Fälle) entsprechen etwa jenen der 1. Reihe des Abschnitts a. Es besteht eine beginnende bzw. zunehmende Vakuolenbildung bei entsprechend abnehmendem Glykogengehalt, noch

ohne Nekrosenbildung. Vakuolen sind in vielen, aber nicht allen Läppchen vorhanden, dabei sektorförmig angeordnet (Abb. 9).

Bei K. 47, 51, 56 keine Verfettung, bei anderen intermediär mäßig stark vorhanden. Bei K. 49, 55 Fettropfen und fettfreie Vakuolen gleichzeitig in denselben Leberzellen. Nur in 2 Fällen spurenweise zentrale Verfettung.

Diese 2. Reihe zeigt technisch insofern Besonderheiten, als nicht — wie sonst immer — die Leber an verschiedenen Stellen aus mehreren Lappen untersucht wurde, sondern nur ein einzelnes „Probeexcisionsstück“ aus dem linken Haupt-

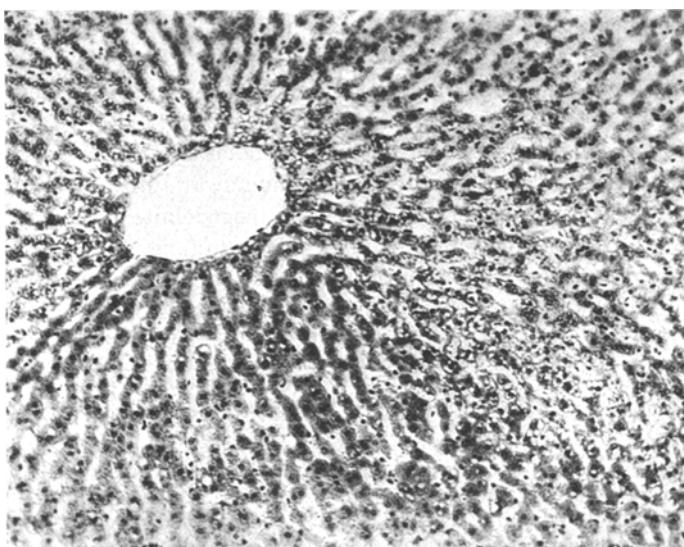


Abb. 9. Sektorförmige vakuolige Degeneration im Tierversuch. K. 60/47, Probeexcision nach 2,5 Stunden Stauung. 100fache Vergrößerung.

lappen entnommen wurde (vgl. Abschnitt c). Ich habe die Frage geprüft, inwieweit Befunde an Probeexcisionen aus dem Leberrande mit denen aus zentralen Teilen der Leberläppchen übereinstimmen. Grundsätzliche Unterschiede lassen sich dabei nicht feststellen; höchstens könnten bei nur fleckweise vorhandener Vakuolengesetzung die Randpartien quantitativ *etwas* geringere Veränderungen aufweisen. Es sei aber betont, daß ich die Keilexcision stets relativ *tief* in den Leberläppchen gelegt habe, so daß eine weitestgehende Übereinstimmung gewährleistet ist.

Die Versuchsdauer in dieser 2. Reihe beträgt etwa 2—4 Stunden. Sie ist also etwas länger als diejenige der 1. Reihe des Abschnitts a von nur 1 Stunde. Wenn trotzdem in beiden Reihen annähernd gleiche Befunde vorliegen, so kann das entweder auf eine schwächere Venendrosselung oder aber wahrscheinlicher auf eine gesteigerte Resistenz der Tiere zurückzuführen sein.

Die 3. Reihe enthält 6 Tiere, welche voraussichtlich sehr bald spontan eingegangen wären; zum Teil befanden sie sich in extremis. Dementsprechend gleichen die Ergebnisse weitestgehend denen beim Spontantod der Tiere (Reihe 2, Abschnitt a), d. h. es ist eine *außerordentlich starke*

Vakuolenbildung zu verzeichnen. Alle Läppchen sind bei zirkulärer Anordnung der betroffenen Zellen um die Zentralvene verändert. Aufällig ist in der Mehrzahl wiederum das Freibleiben der innersten, direkt um die Zentralvene gelegenen Zellagen. Keine Nekrosen!

Glykogen bei K. 28, 29 mäßig stark (teils peripher, teils zentral!), bei K. 61 nur in Spuren vorhanden; in 3 Fällen fehlt es. Mit Ausnahme von K. 21 deutliche Verfettung der Intermediärzone, häufig gleichzeitiges Vorkommen von Fetttropfen und fettfreien Vakuolen in denselben Leberzellen. Nur bei K. 61 geringe, bei K. 12, 62 spurenweise zentrale Verfettung. Versuchsdauer 2,5—4 (einmal 7) Stunden. Lobus caudatus 3mal frei von Vakuolen trotz schwerer Vakuolisierung der oberen Leberlappen.

Ähnlich wie Reihe 3 in Abschnitt a (bei Spontantod) wird die 4. Reihe (3 Fälle) des Abschnitts b vorwiegend durch das Auftreten von *Nekrosen bei erhaltenener Vakuolisierung* charakterisiert. Letztere ist allerdings weniger umfangreich als in Reihe 3, aber noch deutlich. Dabei fällt wiederum die sektorförmige Anordnung auf. Mehrfach sind Leberläppchen unverändert.

Entsprechend der Versuchsdauer von etwa 1 Tag und mehr nirgends Glykogen. In 2 Fällen keine, bei K. 22 zentrale Verfettung bei gleichzeitiger Vakuolisierung. Lobus caudatus bei K. 10 völlig unverändert, bei K. 22 nur *spurenweise* vakuolisiert und nekrotisiert, bei K. 2 nicht untersucht.

Nekrosen bei K. 2 (4 Tage) und K. 10 (23 Stunden) in mittlerer Menge und Ausdehnung, oft nur in einzelnen Quadranten vieler Läppchen, von der Zentralvene durch einige Reihen lebensfrischer Zellen getrennt. Bei K. 22 außerordentlich stark entwickelte Nekrosen bei fast vollständigem Befall vieler Läppchen außer einem schmalen, scharf abgegrenzten peripheren Saum. Capillaren wohl im Sinne einer Entlastungshyperämie stets erheblich weit und prall blutgefüllt (besonders K. 22). Mehrfach in stark nekrobiotischen Zellen wohlkonturierte Vakuolen.

In der 5. Reihe des Abschnitts b habe ich 3 Fälle mit *deutlichen Nekrosen bei völlig fehlender Vakuolisierung* zusammengefaßt. Die Versuchsdauer beträgt dabei 2—3 Tage.

Bei K. 20 (3 Tage) Nekrosenbildung sehr ausgedehnt in großen Teilen vieler Läppchen; makroskopisch Leber nicht vergrößert, ziemlich derb, oberflächlich unregelmäßig fein gehöckert (vgl. GLOGGENGIESSEER). Bei K. 36 (54 Stunden) und K. 39 (3 Tage) nur kleinere herdförmige Nekrosen bei fehlenden makroskopischen Veränderungen.

Nekrosen in einem schon vorgeschrittenen Stadium: nur noch kernlose Zellreste und zum Teil kleinste Chromatinbröckel außerhalb des Zellplasmas regellos verteilt. In allen 3 Fällen schon deutlich reaktive, reparatorische Mesenchymzellwucherungen. Bei K. 20 und 39 im nekrotischen Bezirk außerdem sehr weite, stark blutgefüllte Capillaren. In diesen 3 Fällen nur relativ geringe mechanische Venendrosselung. Leber 2mal glykogenfrei, im 3. Falle außerhalb der Nekrosen reichlich Glykogen. Stets rings um die Nekrosen eine saumförmige Verfettung; keine zentrale Fettablagerung.

Bei *Zusammenfassung der Ergebnisse des Versuchsabschnitts b* muß ebenso wie im Abschnitt a eine bestimmte Entwicklung der Leberbefunde im Anschluß an die Venendrosselung auffallen. Abgesehen von Fällen, bei denen wegen allzu geringer Stauung eine Vakuolenbildung überhaupt

ausgeblieben ist, findet man bei anderen eine erst im Anfang stehende, durch beginnende Glykogenabwanderung gekennzeichnete Leberbeeinflussung. Vakuolen, Nekrosen und zentrale Fettablagerungen fehlen.

In den Versuchen mit zuerst auftretender Vakuolenbildung ist die Versuchsdauer auf 2—4 Stunden bemessen. Die Vakuolen sind unregelmäßig herdförmig in vielen Läppchen verteilt. Das Glykogen schwindet mehr und mehr; Nekrosen fehlen noch völlig; eine zentrale Verfettung ist nirgends nennenswert ausgebildet.

Bei über 2,5—4 stündiger erheblicher Stauung hat eine außerordentlich starke Vakuolisierung alle Läppchen in größter Ausdehnung und stets zirkulärer Anordnung ergriffen, ohne daß Nekrosen vorhanden sind. Erst nach etwa 1 Tag ist ein allmählicher Übergang zu einer Nekrobiose zu verzeichnen, bis man schließlich nach etwa 2—3 Tagen Fälle mit mehr oder weniger umfangreichen Nekrosen bei völlig verschwundener Vakuolisierung beobachten kann.

Besonderes Interesse verdient der *Versuchsabschnitt c*. Um das weitere Schicksal der vakuolisierten Zellgebiete nach *Aufhören der schädigenden Einwirkung* morphologisch verfolgen zu können, habe ich nach etwa 2—3 Stunden die Venensperre wieder gelöst. Die Tiere lebten dann noch verschieden lange unter von außen unbeeinflußten Kreislaufverhältnissen. Um dabei exakte Vergleichsmöglichkeiten zu besitzen, habe ich direkt nach Lösung der drosselnden Klammer eine Probeexcision aus der Leber vorgenommen.

Dabei zeigt sich, daß man in bezug auf die Beurteilung der Ausdehnung einer Vakuolisierung in der Leber dann großen Täuschungen ausgesetzt ist, wenn man sich nur auf allgemeine Befunde wie Stauungsdauer, äußeres Verhalten des Tieres und makroskopischen Zustand der Leber verläßt, wobei letzterer noch am sichersten den Grad der Schädigung zeigt. Vor allem ist das sofortige Ablassen der dunkelblauroten Leber nach Lösung des Venenverschlusses sehr augenfällig. Auch das Vorhandensein von reichlich Transsudat im rechten Hypochondrium spricht für eine hochgradige Stauung.

Zum Abschnitt c gehören 16 Tiere, von denen 14 bereits im Abschnitt b, Reihe 2, angeführt sind. Bei K. 37 und 63 wurde keine Probeexcision vorgenommen. Während 11 Tiere (Reihe 2) eine deutliche Vakuolisierung aufweisen, fehlen bei 5 Tieren (Reihe 1) Vakuolen in der Leber. Es hängt das damit zusammen, daß man sich beim lebenden Tier gelegentlich über den Grad der bereits erreichten Leberschädigung täuscht und die Venensperre zu früh löst.

3 Kaninchen sind im Anschluß an die 2. Laparotomie spontan nach 30 (K. 48), 36 (K. 61) und 90 Min. (K. 62) eingegangen. Todesursache ist die bei diesen Tieren besonders hochgradige Leberschädigung, von der sie sich trotz Wiederherstellung normaler Kreislaufverhältnisse nicht mehr erholen konnten.

Die zur Reihe 1 gehörenden 5 Tiere (K. 58, Lebensdauer nach Lösung der Venensperre noch 5,5 Stunden; K. 50, 5,75 Stunden; K. 57, 6 Stunden; K. 53, 24 Stunden; K. 37, 27 Stunden) sind getötet worden. Weder in der Probeexcision noch im Sektionsmaterial lassen sich Vakuolen oder entsprechende Nekrosen nachweisen.

Glykogengehalt der Probeexcisionen fast durchwegs reichlich. Bei K. 58 ein gewisser Glykogenschwund in der Läppchenperipherie, Zentrum noch glykogenhaltig. Häufig mäßige periphere Verfettung sowie stärkere der KUPFFERSchen Sternzellen.

Im Gegensatz zu den negativen Befunden der 1. Reihe sind die Ergebnisse bei den 11 Tieren der 2. Reihe sehr aufschlußreich. Es ist in jedem einzelnen Falle gelungen, eine zur Zeit der Lösung der Venensperre bestehende deutliche Vakuolisierung der Leberzellen zu erzielen, wie es die aus dem linken oberen Hauptlappen entnommene Probeexcision mit absoluter Sicherheit beweist. Ich bin also nicht, wie PICHOTKA, lediglich auf Vermutungen in bezug auf Stärke und Lokalisation der Vakuolen in den Leberläppchen angewiesen.

Die Dauer der zur Ausbildung fettfreier Vakuolen notwendigen Stauung schwankt innerhalb gewisser, von mir nicht zu knapp bemessener Grenzen. Kürzeste Zeit 2,5 Stunden (K. 60 und 61) mit bereits starker Vakuolisierung aller Läppchen. Längste Stauungsdauer bei K. 55 mit 4 Stunden.

Die Dauer der *nach* Lösung der Venensperre noch ungestörten Leberdurchblutung habe ich folgendermaßen gestaffelt: 30 Min. (K. 48); 36 Min. (K. 61); 90 Min. (K. 62); 4,5 Stunden (K. 63); 6 Stunden (K. 49); 6,5 Stunden (K. 60); 7 Stunden (K. 51); 8 Stunden (K. 47 und 56); 19,5 Stunden (K. 52); 21 Stunden (K. 55).

Beim Vergleich der histologischen Bilder zur Zeit der Lösung des Venenverschlusses (Probeexcision!) mit denen beim endgültigen Versuchsabschluß (Sektionsmaterial) ergeben sich je nach Länge der stauungsfreien Periode wechselnde Befunde.

Etwa 0,5 Stunden nach Lösung der Venensperre mikroskopisch noch kein Unterschied. Vakuolen ebenso zahlreich wie zuvor. Makroskopisch allerdings die zuvor schwerst gestaute, dunkelblaurote, geschwollene Leber jetzt blaß und deutlich kleiner.

Dieser klare Unterschied im makroskopischen Aspekt bleibt bei den übrigen Fällen erhalten. Aber das *histologische* Bild ändert sich jetzt offensichtlich. Schon bei K. 48 (nur 0,5 Stunden stauungsfreie Zeit) vakuolierte Bezirke auffallend scharf von Umgebung abgesetzt; Plasma hell, durchsichtig, Kerne noch nicht erkennbar geschädigt. Doch dürfte hier der Beginn einer Nekrose vorliegen. Denn nach 90 Min. (K. 62) bei zunächst noch unveränderter Vakuolisierung bereits frische nekrobiotische Schädigungen der Kerne.

Um einem denkbaren Einwand zu begegnen, es könnten nämlich die Nekrosen die Folge des operativen Eingriffs bei der Probeexcision mit doch immerhin möglichen Quetschungen usw. sein, verweise ich auf Reihe I dieses Abschnitts. Dort sind bei 4 Tieren unter denselben Voraussetzungen an der gleichen Stelle ebensolche Probeexcisionen vorgenommen worden, ohne daß nur ein einziges Mal Nekrosen zu finden gewesen wären, obwohl doch ganz verschiedene Intervalle (5,5 Stunden, K. 58, bis 24 Stunden, K. 53) zwischen Operation und Tötung bestanden haben. Demgegenüber ist bei K. 63 *keine* Probeexcision vorgenommen worden, trotzdem sind aber Nekrosen ausgebildet.

Bei längerem stauungsfreien Intervall (etwa ab 6 Stunden, K. 49) nimmt die Nekrobiose des Lebergewebes an Intensität weiterhin zu.

Makroskopisch ist die Leber jetzt klein, derber, oberflächlich leicht höckerig, graurötlich gefleckt. Histologisch nehmen die Nekrosen auffallenderweise nicht

etwa entsprechend der anwachsenden Versuchsdauer nur allmählich an Umfang zu, sondern sie sind von Anfang an *in stets gleichbleibender Ausdehnung* vorhanden! Zwar ändert sich ihr *Alter* mit länger werdendem Versuchsintervall, aber die von ihnen eingenommenen Areale bleiben dieselben.

Die Ausdehnung der Nekrosen hängt dabei allein von der Größe ab, welche die vakuolig degenerierten Bezirke zur Zeit der Lösung der Venensperre besessen haben. Waren nur wenige Leberzellen in herdförmiger Gruppierung vakuolisiert, so sind auch die Nekrosen nur klein und spärlich; gleichgültig, ob nur 6 Stunden

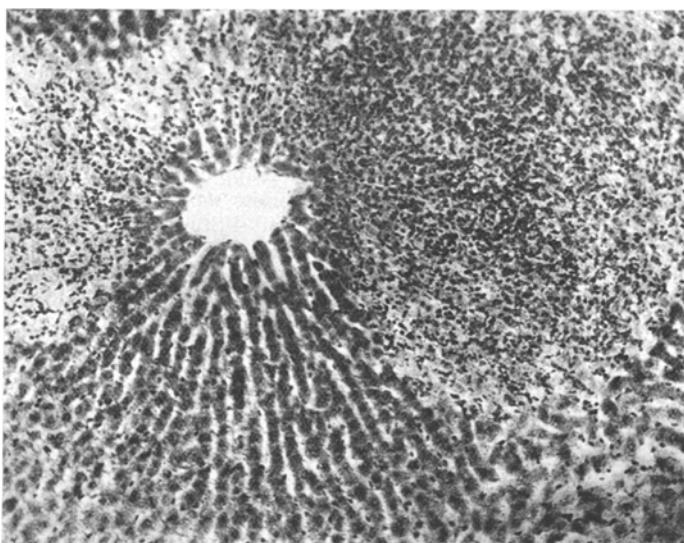


Abb. 10. Sektorförmige Nekrosen beim gleichen Tier wie in Abb. 9. K. 60/47. Sektionspräparat nach stauungsfreiem Intervall von 6,5 Stunden. 100fache Vergrößerung.

(K. 49) oder aber 21 Stunden (K. 55) seit Aufhebung der Venendrosselung vergangen sind. Ist dagegen bei Beendigung der passiven Hyperämie das Lebergewebe in größtem Umfange von Vakuolen durchsetzt (K. 62, 60, 56, 52), dann haben später auch die nekrobiotischen Gebiete eine ganz bedeutende Ausdehnung, unabhängig davon, ob das stauungsfreie Intervall nur 90 Min. (K. 62), 6,5 Stunden (K. 60), 8 Stunden (K. 56) oder gar 19,5 Stunden (K. 52) betragen hat.

Sehr wichtig ist dabei auch die Tatsache des Erhaltenbleibens besonderer topographischer Anordnungen der Vakuolen bzw. Nekrosen. Wenn nämlich im Probeschnitt beispielsweise „sektorförmig“ ausgebildete vakuolige Herde vorliegen, dann zeigen die später entwickelten Nekrosen eine gleiche Anordnung (vgl. Abb. 10 mit Abb. 9, K. 60).

In allen Fällen habe ich auch hier sowohl innerhalb der frischeren nekrobiotischen Bezirke als auch in ihren Randgebieten reichlich vakuolisierte Leberzellen gesehen, wobei die in letzteren gelegenen Vakuolen selbst nach 19,5 Stunden (K. 52) noch nirgends erkennbare Rückbildungerscheinungen aufweisen.

Aus all diesen Tatsachen muß mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit der direkte Übergang der vakuolig degenerierten Zellareale in Nekrosen gefolgt werden. Diese Umwandlung erfolgt aber

erst zu einer Zeit, zu welcher bereits normale äußere Blutströmungsverhältnisse in der Leber wiederhergestellt sind. Es müssen also trotz Entfernung der Venensperre doch wohl noch „schädigende“ Einflüsse innerhalb der Leber fortwirken.

Nennenswerte Unterschiede im Glykogengehalt der Leberzellen zur Zeit der Lösung der Venensperre gegenüber demjenigen bei Versuchsende bestehen nicht. Oft fehlt Glykogen in beiden Etappen vollständig; ist es aber im Probeschnitt noch in mäßiger Menge eingelagert (K. 55) so bleibt es auch in gleicher Quantität während der stauungsfreien Periode erhalten, obwohl sich doch in anderer Hinsicht noch schwere Umwandlungen vollziehen (Nekrosen!).

Das Verhalten der Verfettung ist unregelmäßig. Einmal ist der Probeschnitt intermediär, zum Teil auch zentral (K. 61) verfettet, das Sektionspräparat aber fettfrei; ein andermal ist ersterer ohne Fetteinlagerung, statt dessen aber in letzterem eine vorwiegend zentrale Fettinfiltrierung vorhanden, besonders nach langerer stauungsfreier Zeit (K. 51, 56, 52).

Abschließend muß in Abschnitt c auf die in 10 (von 11) Fällen auftretende Diskrepanz im Verhalten des Lobus caudatus zu demjenigen der oberen Leberlappen hingewiesen werden.

Lobus caudatus bei K. 48, 49, 51 völlig unverändert, bei K. 47, 63 nur schwach vakuolisiert; in den oberen Lappen dagegen eine sehr starke (bei K. 47, 49 nur mittelstarke) Vakuolenbildung sowie frische Nekrosen. Bei K. 52, 55, 56, 60, 62 zwar auch im Lobus caudatus Vakuolen in geringer bis mittlerer (2mal sogar erheblicher) Menge vorhanden, aber *keine Nekrosen*, obwohl solche in den oberen Lappen sehr kräftig, bei K. 52 sogar in außerordentlicher Stärke und Ausdehnung ausgebildet sind.

Die Ergebnisse des Versuchsabschnitts c zusammenfassend müssen wir mit Nachdruck auf die bedeutenden Veränderungen hinweisen, welche die vakuolig degenerierten Zellbezirke in der Leber nach Aufhören der venösen Hyperämie durchmachen. Überraschenderweise bilden sich nämlich an den Orten der vakuoligen Entartung sehr rasch Nekrosen aus, obwohl doch der Blutkreislauf der Leber zu dieser Zeit von äußeren Beeinflussungen wieder frei ist. Während nun diese nekrotischen Zellbezirke entsprechend der anwachsenden stauungsfreien Zeit allmählich Zeichen der Alterung erkennen lassen, ist eine Größenzunahme derselben nicht zu konstatieren. Ihre Ausdehnung und Form entspricht dabei weitgehend dem Umfang der zur Zeit der Aufhebung der Venensperre vorhandenen vakuoligen Degeneration.

In den Randgebieten der Nekrosen und im Lobus caudatus bleiben gelegentlich Vakuolen unverändert erhalten. Eine schnelle Rückbildung derselben (PICHOTKA) habe ich — mit Ausnahme ihres allmählichen Verswindens innerhalb der Nekrosen — zumindest während der ersten 19,5 Stunden nicht nachweisen können.

Abschließend müssen noch Veränderungen besprochen werden, welche alle Versuchsabschnitte gleichermaßen betreffen; zuerst die Beschaffenheit der Vakuolen. Diese unterscheiden sich beim Menschen und Kaninchen in mancher Hinsicht.

Im Tierversuch erscheinen gerade die größten Vakuolen meist optisch völlig „leer“. Mehrfach ist auch eine eosinrötliche Tingierung zu erkennen, welche dann aber das Lumen der scharf begrenzten Hohlräume völlig gleichmäßig, d. h. ohne Fäden-, Sichel-, Schollen- oder Spaltbildung ausfüllt.

Anderer Natur scheinen mir unregelmäßig geformte, oft runde homogene Kugeln oder Schollen von wechselnder Größe, mattem Glanz und meist kräftig eosinroter Farbe (mit leichtem violetten Stich) zu sein. Im Sudanschnitt sind sie mattgrau mit zartem bläulichen Hauch. Ihre Begrenzung ist stets sehr scharf; den Zellkern dellen sie nicht ein. Der Meinung PICHOTKAS, sie lägen im Lumen von Vakuolen, möchte ich nur bedingt beipflichten; denn meist sind sie ohne Spaltbildung mitten ins Protoplasma eingebettet.

Diese Kugeln finden sich schon bei kurzfristigen Versuchen (K. 61, 2,5 Stunden! K. 48, 2,75 Stunden), oft in glykogenhaltigen Zellen. Ebenso sind sie bei längerer Stauung in gleichen Zellen neben den gewöhnlichen leeren Vakuolen, aber nicht in ihnen vorhanden. Hingegen fehlen in anderen Fällen mit demselben Versuchsintervall solche hyalinartigen Schollen, obwohl leere Vakuolen reichlich ausgebildet sind. Auch kann man erstere ab und zu im Lobus caudatus selbst dann finden, wenn derselbe keine gewöhnlichen Vakuolen enthält, die oberen Lappen aber schwer vakuolig degeneriert sind (K. 28).

Eine weitere wichtige Frage ist (ähnlich wie beim Sektionsmaterial) die nach den Beziehungen zwischen Vakuolenbildung und Kreislaufstörungen. Auffällig häufig sind innerhalb vakuolig degenerierter Zellbezirke meiner Tierversuche die Capillaren eindeutig prästatisch erweitert; im Gegensatz zu den benachbarten, sehr engen Blutbahnabschnitten.

So sind von 16 Versuchen mit einer alle Läppchen betreffenden, zirkulär um die Zentralvene angeordneten Vakuolisierung 8 mit einer sehr starken, weitere 8 mit einer mäßigen Capillarerweiterung in den gleichen Läppchenbezirken vergesellschaftet. Besonders interessant sind 9 Fälle mit einer auffallend isoliert in den intermediären Läppchenabschnitten gelegenen vakuoligen Degeneration (Abb. 8); Befunde, die ich im Sektionsteil als typisch für Kleinkinder herausgestellt habe. Dort wie hier ist die Capillarerweiterung auf die vakuolierten mittleren Läppchenteile beschränkt (5mal starke, 4mal mäßige intermediäre Capillarerweiterung).

Während bei 9 Fällen mit sektorförmig angeordneten vakuolenthaltigen Zellen nur 2mal eine starke, 4 mal eine mäßige und 3 mal eine unbedeutende Capillarerweiterung zu verzeichnen sind, ist die enge Koppelung der Gefäßdilatation mit einer fleckförmig verteilten vakuoligen Entartung in 8 Fällen sehr eindrucksvoll (K. 10, 38, 49, 52, 55, 56, 60, 63), wie es Abb. 11 zeigt.

Im Gegensatz zum Sektionsgut habe ich im experimentellen Teil gelegentlich (K. 56, 60, 62) die bevorzugte Ausbildung großer Vakuolen vorwiegend in den Randgebieten der von sehr weiten Capillaren durchzogenen Zellgruppen vermerkt, während im Zentrum dieser Gebiete nur kleine, weniger zahlreiche Vakuolen zu finden sind.

Innerhalb der Nekrosen sind in 6 von 17 Fällen die Capillaren außerordentlich weit und prall blutgefüllt, in weiteren 5 immerhin noch erheblich dilatiert. Im Gegensatz dazu sind in 4 Fällen des Abschnitts c (K. 60, 6,5 Stunden; K. 47, 56, je 8 Stunden; K. 55, 21 Stunden) die Capillarbahnen in den Nekrosen ganz eng! Überhaupt fällt bei einigen Fällen des Abschnitts c (K. 61, 0,5 Stunden; K. 62, 1,5 Stunden; K. 60, 6,5 Stunden; K. 56, 8 Stunden; K. 55, 21 Stunden) der erhebliche Unterschied zwischen der in der Probeexcision ersichtlichen starken

Capillarerweiterung (mit Bevorzugung des Vakuolengebietes) und der *Capillarenenge* in den bei der Sektion desselben Tieres gewonnenen Leberlappen auf. Es kann sich also die capilläre Hyperämie schon sehr rasch im Anschluß an die Lösung der Venensperre (K. 61 nach 36 Min., K. 62 nach 90 Min.) weitestgehend zurückbilden, während die Vakuolen unverändert erhalten bleiben.

Ergänzend sei angefügt: In 13 Fällen des Abschnitts b, Reihe 1, welche *keine* Vakuolen enthalten, 9mal ganz enge, 4mal wenig erweiterte Capillaren. Bei 7 Kontrolltieren (ohne Vakuolen) Capillaren 2mal eng, 2mal kaum, 3mal zentral wenig erweitert. In weiteren 10 von 22 Fällen besteht beim gleichen Tier ein *auffällig starker Unterschied* zwischen den *stark dilatierten Capillaren* der oberen Leberlappen und den *völlig kontrahierten* des Lobus caudatus!

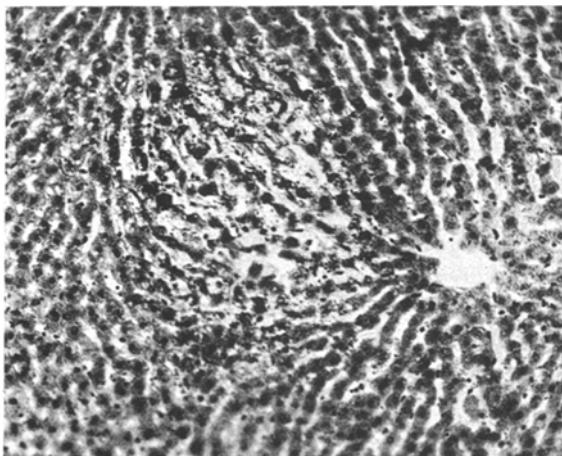


Abb. 11. Fleckförmige vakuolige Degeneration bei Capillarerweiterung im gleichen Gebiet. K. 56/47, Probeexcision nach 2,75 Stunden Stauung. 110fache Vergrößerung.

Auch im experimentellen Teil interessiert uns die Möglichkeit eines *Zusammenhangs zwischen Vakuolengbildung und seröser Entzündung* der Leber.

Unter 33 stark vakuolig degenerierten Lebern 22mal mit Sicherheit keine, nur 4mal eine deutliche seröse Entzündung. In den restlichen 7 Fällen in umschriebenen Bezirken wohl Bilder, die der serösen Entzündung ähneln, jedoch nirgends eine direkte Beziehung zwischen diesen Herden und der Vakuolengbildung.

Schließlich habe ich auch im tierexperimentellen Teil der *vergleichenden Untersuchung von Leber und Herzmuskel* in bezug auf Vakuolengbildung meine besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Unter insgesamt 41 Vergleichsfällen befinden sich 26 Tiere mit deutlichen Lebervakuolen, 9 Tiere ohne Vakuolen (Abschnitt b, Reihe 1), 2 Tiere mit Nekrosen ohne Vakuolen (Abschnitt b, Reihe 5) und 4 Kontrolltiere.

Bei ausdauerndem Suchen findet man auch beim Kaninchen fast immer an irgendeiner, meist subendokardial gelegenen Stelle eines oder beider Ventrikel scharf begrenzte, fettfreie Vakuolen, selbst wenn die Leber nicht vakuolisiert ist. So bei 4 Kontrolltieren (*ohne* Lebervakuolen) zugehöriger Herzmuskel 2mal stellenweise, beim 3. Fall vielfach, beim 4. (K. 42, Verblutung infolge

versehentlicher Venenverletzung innerhalb von 2 Min.) sogar sehr kräftig vakuolig degeneriert.

Unter 9 Fällen ohne Lebervakuolen (Abschnitt b, Reihe 1) 2mal stellenweise deutliche, 1mal (K. 57) sehr starke vakuolige Degeneration des Herzmuskels. In den restlichen 6 Fällen Sarkoplasma zu beiden Seiten des Kerns auffallend ödematös.

Unter diesen Voraussetzungen kann das Ergebnis des Vergleichs bei den 26 Tieren mit vorhandener Vakuolisierung der Leber nicht überraschen. Dabei 4mal im Herzmuskel starke vakuolige Degeneration; aber nur *einmal gleichzeitig* ein wirklich *erhebliches* Vorkommen von Vakuolen in Leber und Herz. 12mal aber letzteres praktisch *vakuolienfrei* trotz besonders ausgedehnter Vakuolengeneration in 7 der zugehörigen Lebern! Endlich zu 10 *spärlich* vakuolisierten Herzen 8 stark vakuolig degenerierte Lebern gehörig!

Abschließend wird man irgend eine sinnvolle Beziehung zwischen der Stärke der Entwicklung von Vakuolen in Leber und Herzmuskel beim gleichen Versuchstier wohl kaum aufdecken können.

Versuchsgruppe B.

Im Gegensatz zur Versuchsgruppe A mit Drosselung des Blutabflusses aus der Leber vermittelst mechanischen Verschlusses der Lebervenen bzw. der unteren Hohlvene habe ich in dieser 2. Versuchsgruppe (mit 11 Tieren) den Blutzfluß zur Leber durch gleichzeitige Unterbindung der Pfortader und Leberarterie vollständig gesperrt.

In Morphin-Äthernarkose wurden alle im Ligamentum hepatoduodenale zu den oberen Leberlappen verlaufenden großen Gefäße (unter Freilassung der isoliert zum Lobus caudatus ziehenden Äste) auf einmal durch einen mit Hilfe des Déchamps durchgezogenen Seidenfaden fest unterbunden. Der Erfolg der *restlosen* Blutzfußsperrre offenbart sich in dem *raschen Erblassen* und *aktiven Kleinerwerden* der betreffenden Leberlappen. Er ist zusätzlich noch durch einen Einschnitt in einen der selben kontrolliert worden, aus dem sich niemals Blut entleerte.

Bei dieser Operationsmethode wird allerdings auch der Ductus choledochus regelmäßig mit erfaßt. Das isolierte Freipräparieren desselben gestaltet sich nämlich technisch schwierig, so daß die Gewähr für eine postoperative glatte Durchgängigkeit nicht gegeben ist. Da aber der gesamte Blutzfluß zur Leber sistiert, dürfte während der relativ kurzen Dauer der Anämie auch kaum Galle in nennenswerter Menge gebildet werden.

Den Beweis dafür, daß der Mitunterbindung der großen Gallengänge keine Bedeutung für das endgültige Versuchsergebnis zukommt, habe ich durch Versenken eines Probeexcisionsstückchens in die freie Bauchhöhle erbracht. Der histologische Befund in diesem Leberteilchen, in dem doch mit Sicherheit keine Gallestauung vorliegt, unterscheidet sich nicht von dem in der an Ort und Stelle verbliebenen Leber selbst.

In der 1. Versuchsreihe (5 Tiere) sind die *kurzdauernden* Unterbindungen zusammengefaßt. Sowohl nach 20 (K. 72), 35 (K. 68), 40 (K. 69), 120 (K. 46) und 210 Min. (K. 40) lang dauerndem völligen Verschluß der Vena portae nebst Arteria hepatica habe ich *nirgends fettfreie Vakuolen* in der Leber gefunden.

Ebenso wie ich in Gruppe A einzelne Tiere schon nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde verloren habe, weil sie den zwar nicht in technischer, dafür aber in kreislaufphysiologischer Hinsicht folgenschweren Eingriff einer plötzlich einsetzenden Blutstauung im gesamten Pfortadersystem mit ihren Rückwirkungen auf den allgemeinen Kreis-

lauf nicht aushalten konnten, so sind mir auch in Gruppe B, Reihe 1, 3 Tiere (K. 46, 68, 69) spontan eingegangen, ohne daß etwa eine Nachblutung oder ähnliches nachzuweisen war. Es müssen deshalb auch hierbei wohl Auswirkungen einer bestimmten konstitutionellen Disposition eine Rolle spielen, da ja andere Kaninchen den in gleicher Weise durchgeführten Eingriff ohne weiteres glatt überstanden haben.

In Umgebung des periportalen Gewebes sind vereinzelt beginnende autolytische Veränderungen zu sehen, deren genauere Auswertung jedoch einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben muß.

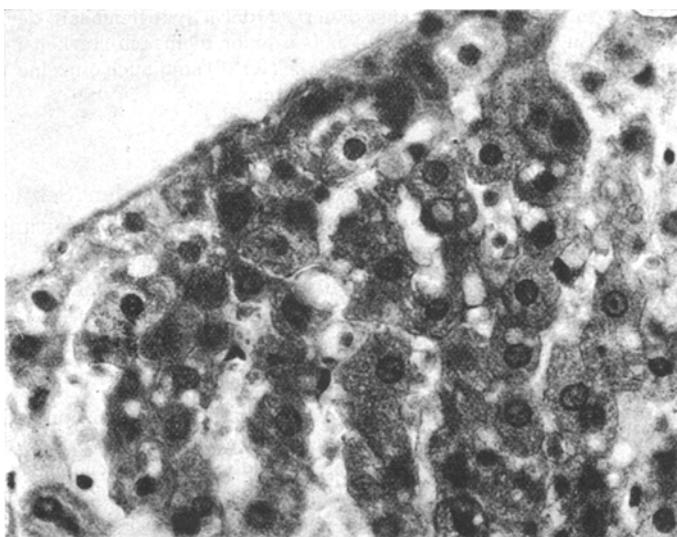


Abb. 12. Zonenförmige vakuolige Degeneration bei heterolytischer Nekrobiose der subkapsulären Leberzellschicht bei experimenteller Anämie der Leber. K. 41/47, 8,5 Stunden lange Unterbindung von A. hepatica und V. portae. 435fache Vergrößerung.

Wesentlich bedeutungsvoller sind die Ergebnisse bei den 6 Tieren der 2. Versuchsreihe mit vielstündiger (4—10 Stunden) Versuchsdauer, von denen 5 (K. 70, 4 Stunden; K. 44, 5,5 Stunden; K. 41, 8,5 Stunden; K. 64, 9,5 Stunden; K. 67, 10 Stunden) getötet wurden und nur 1 (K. 71) nach 7 Stunden spontan endete. In diesen Lebern sind in einer relativ schmalen, parallel zur Leberoberfläche gelegenen, von dieser jedoch durch 2—5 Zellreihen getrennten Zone deutlich konturierte, *große fettfreie Vakuolen* in zahlreichen Leberzellen vorhanden (Abb. 12).

Die Veränderungen in dieser Schicht sind aber nicht ganz gleichmäßig ausgebildet; es wechselt vielmehr stark vakuolisierte Gruppen mit weniger Vakuolen enthaltenden Zellen unregelmäßig ab. Außerdem muß ich noch bemerken, daß unter „Leberoberfläche“ in diesen Fällen nur *diejenigen Teile der Leberkapsel verstanden werden dürfen, welche direkt den gut durchbluteten Nachbarorganen (wie Zwerchfell, Magendarm usw.) anliegen, nicht aber die in gegenseitigem innigen Kontakt stehenden Flächen der sich teilweise überdeckenden Leberlappen.*

Die direkt unter der Leberkapsel gelegene Zellschicht und besonders das gesamte Leberinnere aber sind *völlig vakuolenfrei!*

Sowohl in der äußersten nicht vakuolisierten Zone als auch im Leberinneren sind Zeichen einer beginnenden Nekrobiose erkennbar. In ersterer findet sich nach 4 Stunden eine auffällige Plasmaauflockerung und -aufhellung, von 7 Stunden ab aber eine deutliche Plasmaverklumpung, Acidophilie und Undurchsichtigkeit; die Kerne sind nur geringgradig pyknotisch. Im Leberinneren treten zum Teil starke periportale Autolyse auf, wie ich sie bereits in der 1. Versuchsreihe erwähnt habe.

In 3 Fällen mit kürzerer Versuchsdauer ist der Glykogengehalt der Leber noch reichlich. Im Herzmuskel besteht neben einer mehrfach starken passiven Hyperämie ein deutliches Ödem; in einem Falle (K. 46) sind auch einzelne Vakuolen vorhanden, in anderen wenigstens angedeutet.

III. Auswertung der Befunde.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen am laufenden Sektionsgut und im Tierexperiment erlauben es, zu den drei in der Einleitung aufgeworfenen Fragen ausführlich Stellung zu nehmen.

Zuerst soll geprüft werden, ob alle in der Literatur beschriebenen Formen der „hydropischen Veränderung“ von Leberparenchymzellen in morphologischer und ätiologischer Hinsicht tatsächlich gleichwertig sind, wie das z. B. PICHOTKA stillschweigend unterstellt.

Ich halte es für verwirrend, die Ausdrücke „vakuolige Degeneration“, „blasige Entartung“ und „hydropische Umwandlung“ miteinander zu vermengen. So benennt beispielsweise SIEGMUND Leberzellveränderungen, welche nach seinen eigenen Worten „wohl der echten hydropischen blasigen Degeneration entsprechen“, einige Seiten später als „vakuolige Degeneration“. B. FISCHER möchte als einziger die in seinen Versuchen vorliegende Veränderung als „blasige Entartung“ und nicht als „vakuoläre Degeneration“ bezeichnet wissen.

Um Unklarheiten zu vermeiden, schlage ich vor, in Zukunft nur noch getrennt von „blasiger Entartung“ und „vakuoliger Degeneration“ zu sprechen, den vieldeutigen Ausdruck „hydropische Umwandlung“ aber zweckmäßigerweise fallen zu lassen.

Es gibt schon rein morphologisch genügend Kriterien, um die „vakuolige Degeneration“ von der „blasigen Entartung“ exakt zu unterscheiden.

Wir vermögen die letztere Veränderung nicht treffender zu kennzeichnen als durch das wörtliche Zitat von B. FISCHER: „Das Charakteristische ist die enorme Vergrößerung, Aufblähung der ganzen Zelle, aus der eine fast leere, bzw. in der Hauptsache nur noch mit Wasser gefüllte Blase wird, während gleichzeitig der Kern schwer geschädigt ist und in den meisten Fällen pyknotisch schrumpft.“

Ganz im Gegenteil dazu ist der Zelleib bei der vakuoligen Degeneration *nicht* vergrößert, häufiger sogar atrophisch. Ferner sind die Vakuolen relativ groß, scharf konturiert und untereinander sowie vom Plasma streng geschieden. Als besonders wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist die stets normale Gestaltung des Zellkerns hervorzuheben. Eine vielfach zu beobachtende leichte Eindellung desselben durch an-

liegende Vakuolen bedeutet ja keine Entartung. (Abb. 1 und 2 veranschaulichen die Unterschiede!)

Schon diese eindeutigen histologischen Unterscheidungsmerkmale zwischen vakuoliger Degeneration und blasiger Entartung müßten genügen, um den Vorschlag einer getrennten, präzisen Namensgebung zu rechtfertigen. Bei Durchsicht der einschlägigen Literatur ist es übrigens meist möglich, mit einiger Sicherheit zu erschließen, welche Veränderung die Autoren wohl beschrieben haben dürften.

Ich kann die Zahl der von PICHOTKA angegebenen Arbeiten noch um einige (zum Teil später erschienene) vermehren. Die zahlreichen experimentellen Untersuchungen mit Gallengangsunterbindung sind nicht vollständig angeführt, da sie meist älteren Datums sind und nichts grundsätzlich Neues bieten (Literatur bei OGATA). Sehen wir von kurzen Lehrbuchdarstellungen ab, so sind etwa 40 Arbeiten zu nennen. Nur bei 4 Autoren habe ich nicht mit Sicherheit die Art der von ihnen besprochenen Veränderungen feststellen können (KIKUCHI, KRÖNIG, MALLORY und H. SCHÜTZ).

23 Arbeiten beschäftigen sich (teils nur als Nebenbefund) mit der eigentlichen *vakuoligen Degeneration*, soweit das aus Beschreibung und Abbildung zu entnehmen ist. Ich ergänze die von PICHOTKA zitierte Reihe (BÜCHNER in mehreren Mitteilungen, OGATA, RAUM, ROSIN, v. SKRAMLIK und HÜNERMANN, TERBRÜGGEN, ULRICH, VOGL, ZIEGLER und OBOLONSKY sowie ZINCK) noch durch Nennung von ALTMANN und SCHUBOTHE, HEINLEIN, HESSE, KLOOS, LOEFFLER und NORDMANN, LÜTHY, MÜLLER und ROTTER; MÜLLER, ROTTER, CAROW und KLOOS; SIEGMUND sowie STECKELMACHER.

Während BIERMANN-DÖRR den Versuch unternimmt, mehrere Formen von Vakuolen in der Leber zu unterscheiden, leiten Darlegungen RÖSSLES (Basedowleber 1933) zu 10 Veröffentlichungen über, bei denen unzweifelhaft eine *blasige Entartung* vorgelegen hat. Außer den bekannten Arbeiten von EHRLICH, B. FISCHER und JAFFÉ seien als hierher gehörig noch FISCHLER und HJÄRRE, GLOGGENGIESSEN, HEINEMANN, LAIRD, STAUB, TISCHNER und wohl auch v. ZALKA zitiert.

Diese letztgenannten Untersuchungen lassen fast durchwegs eine in gewissem Sinne einheitliche Ätiologie erkennen! Es handelt sich nämlich ausschließlich um rein *experimentelle* Arbeiten; vereinzelt um Gallengangsunterbindungen, in der Mehrzahl aber um *Vergiftungen*.

Diese erfolgten mit den verschiedensten Chemikalien, so mit Stoffen der Cocainreihe (EHRLICH), Phenylhydrazin und Chloroform (B. FISCHER, JAFFÉ), Allylformiat (GLOGGENGIESSEN, HEINEMANN), Natriumjodid und Phosphoröl (LAIRD), technischem Chloranil (STAUB), Phlorrhizin (FISCHLER und HJÄRRE, zum Teil in Kombination mit Chloroform und Eiweißsensibilisierung), Amylalkohol (JAFFÉ), Granugenol, Amylenhydrat, Arsen u. a. (B. FISCHER). Bei der experimentellen Gallengangsunterbindung (TISCHNER) dürfte übrigens die direkte schädigende Wirkung der Galle auf die Leberzellen die Hauptrolle spielen, wie das Versuche von BANG und SJÖVALL nahelegen.

Die Ätiologie der blasigen Entartung scheint demnach durch das Vorherrschende äußerer Krankheitsursachen im Sinne schwererer Vergiftungen mittels gut charakterisierter chemischer Substanzen; die zum Teil als direkte „Lebergifte“ gelten, weitgehend gesichert. Ob es überhaupt möglich ist, ohne ausgesprochene „Vergiftungen“ (wzu auch

die Einwirkung der Galle rechnen soll) eine blasige Entartung im Tierexperiment zu erzeugen, erscheint uns fraglich, besonders im Hinblick darauf, daß weder PICHOTKA noch ich trotz vielfältiger Tierversuche auch nur ein einziges Mal eine blasige Entartung erzielt haben.

Dem entspricht auch die auffallende Tatsache des außerordentlich seltenen Vorkommens der blasigen Entartung beim menschlichen Sektionsgut (B. FISCHER). Daß sie hier allerdings grundsätzlich möglich ist, bezeugen 4 Fälle meines Materials.

1. 56 Jahre alte Ehefrau (S. 764/46). Stenosierender Choledochuskrebs. Schwerer Leberikterus bei starker Gallerückstauung (mit bedeutender Erweiterung der Gallengänge) nebst erheblicher allgemeiner Gelbsucht.

2. 64 Jahre alter Rentner (S. 124/47). Urämie bei Anurie, kompliziert durch eine Urosepsis nach ischiorectaler Prostatektomie vor 5 Tagen (Abb. 2).

3. 31 Jahre alter Mann. (S. 162/47). Zustand nach Exstirpation einer hydro-nephrotischen Niere. Tod 12 Tage später an Urämie bei Anurie; stärkste Nephrose und vielfache anämische Infarzierungen der anderen Niere.

4. 63 Jahre alte Ehefrau (S. 182/47). Gallertkrebs des Magens; nur wenige periportale Lymphknotenmetastasen ohne nachweisbare Gallestauung. Todesursache etwas unbefriedigend: Beginnende Herdpneumonien, unbedeutende frische Oberbauchperitonitis nach Probelaoperatormie vor 8 Tagen.

Die Niere weist übrigens bei S. 124/47 ganz ähnliche „blasige“ Veränderungen der Tubuli contorti auf, während sie bei S. 162/47 schwerste Degenerationen nach Art einer Sublimatnephrose erkennen läßt.

Eine gewöhnliche vakuolige Degeneration der Leber habe ich in keinem Fall gefunden, auch nicht in den Randgebieten der blasig entarteten Zellgruppen. Allerdings sind in den Blasenzellen selbst oft neben einer feinvakuolären Struktur auch vereinzelt größere vakuolenartige „leere“ Gebilde auszumachen.

Die Ätiologie dieser 4 Fälle mit schwerer blasiger Entartung der in den Läppchenzentren gelegenen Leberzellen ist verschieden. Bei S. 764/46 dürfte in Analogie zu TISCHNERS Versuchen mit experimenteller Gallengangsunterbindung die enorme Gallerückstauung bei vollständigem Krebsverschluß des Ductus choledochus anzuschuldigen sein.

Schwieriger scheint die Klärung der übrigen 3 Fälle. Allen ist die wenige (5—13) Tage vorausgegangene Operation gemeinsam, die noch dazu *in ein und derselben Klinik* innerhalb eines Zeitintervalls von nur 3 Wochen vorgenommen wurde. (Operation von S. 124/47 am 31. 1., von S. 162/47 am 10. 2. und von S. 182/47 am 21. 2. 47). Es liegt doch bei dieser auffallenden Häufung einer an sich außerordentlich seltenen Erkrankung in einem einzigen Hause sehr nahe, an eine gemeinsame exogene Schädigung (vielleicht durch verunreinigtes oder zersetztes Narkosematerial?) zu denken. Nachprüfungen sind leider ergebnislos geblieben.

Im Gegensatz zu der nur sehr seltenen blasigen Entartung ist die vakuolige Degeneration ein überaus häufiges Ereignis, wie ich es in Teil I für das laufende Sektionsgut zahlenmäßig belegt habe, und wie es die vielen positiv ausgefallenen Tierversuche von PICHOTKA und mir beweisen. In der Ätiologie der vakuoligen Degeneration spielen „giftige“ Einwirkungen nur eine *völlig untergeordnete* Rolle.

Es wären allerdings das Kohlenoxyd und die Blausäure zu erwähnen (HESSE, PICHOTKA). Doch scheint bei beiden gar keine direkte Giftwirkung auf die Leber-

zelle selbst vorzuliegen. Nach PICHOTKA soll ja vielmehr eine durch die Gifte bewirkte sekundäre Hypoxämie ursächlich anzuschuldigen sein.

Wenn wir im vorangehenden auf Grund der Morphologie und Ätiologie eine Trennung zwischen blasiger Entartung und vakuoliger Degeneration treffen könnten, so vermögen wir leider nicht mit gleicher Sicherheit eine Differenzierung auch auf dem Gebiete der Pathogenese zu treffen, weil diese heute noch immer nicht restlos geklärt ist.

Wir glauben jetzt, eine Entstehung der großen Vakuolen aus kleinsten Tröpfchen annehmen zu müssen, welche aber nicht mehr als „tropfige Entmischung“ eines kolloidalen Systems (EUGEN ALBRECHT), sondern nach ANITSCHKOW-ASCHOFF, BÄNG und SJÖVALL als Quellung von Mitochondrien aufgefaßt werden muß. Ich kann hierzu nichts Neues sagen.

In anderer Beziehung aber will ich physikalisch-chemische Unterscheidungen zwischen blasiger Entartung und vakuoliger Degeneration anzudeuten versuchen. Wenn nämlich tatsächlich im Anfang beider Veränderungen die „feinsttropfige“ Umwandlung des Protoplasmas stehen sollte, so ist für die vakuolige Degeneration das rasche Zusammenfließen der kleinsten Hohlräume zu größeren Vakuolen charakteristisch. RÖSSLÉ denkt hierbei direkt an eine Schutzeinrichtung des Protoplasmas, welches „selbst bei durchlässig gewordener“ (ergänze: Zellhülle) „die Desintegration durch Verwässerung bzw. seröse Durchtränkung hindert“.

Bei der blasigen Entartung dagegen scheint dieser lebensnotwendige „Selbstschutz“ der Zelle zu fehlen. Die winzigen „Tröpfchen“ bleiben isoliert und bilden feine, außerordentlich beständige schaumartige Emulsionen im Sinne eines zweiphasischen Systems mit Grenzfläche flüssig-flüssig, wie wir es aus der Kolloidchemie kennen. Diese „pathologische“ Schaumstruktur des Plasmas kann man in unseren 4 Sektionsfällen bei Olimmersionsbetrachtung gut ausmachen.

Voraussetzung für die Entstehung solcher *beständiger feinsttropfiger Emulsionen* bei der blasigen Entartung ist eine Verringerung der Grenzflächenspannung im Plasma, wodurch die Konfluenz der Einzeltröpfchen verhindert wird. Es scheint mir nicht unmöglich, daß die bekannten Lebergifte in dieser Richtung wirken, indem sie sich als die Grenzflächenspannung erniedrigende, sog. „capillaraktive“ Stoffe in der Grenzfläche anreichern (GIBBSSCHES Theorem).

Ein direkter Übergang der vakuolig degenerierten Zellen in blasig entartete Elemente ist physikalisch-chemisch schwer vorstellbar und bis heute auch noch niemals eindeutig bewiesen. Wenn B. FISCHER mehrfach beide Bilder gleichzeitig sah, so kann das bei der bekannten Häufigkeit der vakuoligen Degeneration leicht auf einem zufälligen Zusammentreffen entsprechend den Gesetzen der Wahrscheinlichkeitsrechnung beruhen.

Zusammenfassend halte ich also die Bildung fettfreier Vakuolen und die blasige Entartung für zwei getrennte Degenerationsformen der Leber,

und ich glaube, im vorstehenden genügend Gründe in morphologischer, ätiologischer und auch pathogenetischer Hinsicht für meine Anschauung vorgebracht zu haben.

Anders liegen die Verhältnisse bei den mehrfach *in* den Vakuolen, vielfach aber auch *außerhalb* derselben liegenden hyalinähnlichen, eosinrot angefärbten Tropfen oder Schollen von wechselnder Größe, welche den Zellkern nicht eindellen. Ich habe sie sowohl beim Kaninchen wie auch beim menschlichen Sektionsmaterial gefunden. Auch bei letzterem liegen sie gelegentlich außerhalb von Vakuolen. Wenn sie jedoch *in* solchen vorgefunden werden, dann sind sie klein, und eine feste Relation zwischen ihrer Größe und dem Vakuolenlumen besteht nicht. Sie dürften wohl zum Teil mit den Einschlußkörperchen TERBRÜGGENS identisch sein. Die obligat zu diesen gehörigen Vakuolen entsprechen übrigens unzweifelhaft der von mir beschriebenen üblichen vakuoligen Degeneration.

Ob tatsächlich die menschlichen Vakuoleneinschlüsse (TERBRÜGGEN und ich) und die von PICHOTKA beim Tier beschriebenen und in seiner Abb. 8 dargestellten Schollen identisch sind, kann ich nicht entscheiden. Ich habe sie beim Kaninchen ja fast stets *außerhalb* von Vakuolen, wenn auch oft in *derselben* Leberzelle unbeflüsst neben letzteren liegend aufgefunden.

Diese beim Tier vorkommenden Schollen scheinen uns am ehesten den (von BERG, GROSS, SCHÖNHOLZER und WEGELIN beschriebenen) Eiweißspeicherungsprodukten zu entsprechen. Jedenfalls entstehen sie nicht in kurzfristigen Versuchen. Sollten sie aber in solchen „akuten“ Fällen (K. 61, 2,5 Stunden; K. 48, 2,75 Stunden) vorgefunden werden, (was ALTMANN nicht beobachtet zu haben scheint), so stammen sie eben aus früherer Zeit.

VOGT glaubt in ihren Phalloidinversuchen einen in mehreren Wochen erfolgenden Übergang des Vakuoleninhalts in Schollen festgestellt zu haben; doch fehlt ihren Folgerungen die absolute Sicherheit. Es kann sich auch bei ihr vielleicht um ein zufälliges Zusammentreffen handeln.

Nicht mit den beschriebenen Schollen zu verwechseln ist die vielfach besonders beim Menschen zu beobachtende diffuse Anfärbung des gesamten Vakuoleninhalts mit Eosin, die wohl nur einem entsprechend höheren Eiweißgehalt der enthaltenen Flüssigkeit entspricht (ALTMANN). Es fehlen in diesen Fällen Spaltbildungen zwischen Vakuoleninhalt und Zellprotoplasma. —

Die zweite von mir am Anfang dieser Arbeit aufgeworfene und jetzt ausführlich zu beantwortende Frage ist die nach der *Ätiologie* der vakuoligen Degeneration. Wir haben uns hier kritisch mit der Auffassung der BÜCHNERSchen Schule auseinanderzusetzen, welche bekanntlich als einzige Ursache der Vakuolenbildung den *akuten schweren Sauerstoffmangel* anschuldigt. Zuvor aber muß auf eine von BÜCHNER selbst wohl nicht beabsichtigte Ausweitung dieser Hypothese durch HESSE aufmerksam gemacht werden, die nicht unbedenklich erscheint.

BÜCHNER und sein Schüler PICHOTKA, auch MÜLLER und ROTTER sprechen zwar fast ausschließlich von den Folgen der beim Höhen- bzw. Unterkühlungstode eintretenden *allgemeinen Hypoxämie* in Form der vakuoligen Degeneration von Leber, Herzmuskel und Nieren, später auch von Pankreas und Nebennieren, schließen aber die Möglichkeit *örtlicher Sauerstoffmangelstörungen* bei Ausbildung fettfreier Vakuolen nicht ausdrücklich aus.

So gibt BÜCHNER 1937 (Davoser Ärzteverein) zu, daß in bezug auf den Herzmuskel bei bestimmten Grundkrankheiten (gemeint sind stenosierende Coronarsklerose und Aortensyphilis) „in der Regel keine allgemeine Hypoxämie“ vorläge.

Auch PICHOTKA muß bei Besprechung bestimmter *allgemeiner* Vergiftungen auf *örtliche* Störungen in der Leber, in diesem Falle auf den „unmittelbaren Angriffs-punkt der Zellatmung“ verweisen.

Trotzdem behauptet HESSE, daß „PICHOTKA . . . die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über das Bild der vakuoligen Degeneration bei Giftwirkungen und anderen Zuständen . . . durchgehend der Gruppe *allgemeiner Hypoxydosen* zuordnen konnte“ (Wörtliches Zitat! Hervorhebungen durch mich!). HESSE führt dementsprechend seine 16 Fälle von vakuoliger Degeneration beim Menschen auf einen *allgemeinen* Sauerstoffmangel zurück und unterscheidet 5 verschiedene Gruppen desselben. Bei seinem 16. Fall kommen allerdings auch ihm selbst Zweifel an der Richtigkeit seiner Auffassung.

Diese zu weitgehende Auslegung HESSES, die bei menschlichen Sektionsfällen anzutreffende vakuolige Degeneration der Leberzellen sei fast stets auf das Konto einer *allgemeinen* Hypoxämie zu setzen, gilt es zunächst zu korrigieren!

Abgesehen von den obigen Zitaten BÜCHNERS und PICHOTKAS bietet die Literatur weitere Beweise für die Entstehung von Vakuolen durch *örtliche* Einwirkungen: z. B. muß bei den zahlreichen experimentellen Gallengangsunterbindungen (OGATA, TISCHNER u. a.) mit Sicherheit das Vorliegen einer *allgemeinen* Hypoxydose verneint werden. Dasselbe gilt für die Ligatur der Arteria hepatica (TATZREITHER). Ferner gibt bei den Sensibilisierungsversuchen von FISCHLER und HJÄRRE auch PICHOTKA zu, daß „hier die Verhältnisse möglicherweise nicht so einfach“ liegen.

Einen vollgültigen Beweis für die sogar sehr häufige Entstehungsmöglichkeit der vakuoligen Degeneration durch *rein örtlich* angreifende Ursachen liefern aber vor allem meine Untersuchungen. Es genügt, hierfür nur 2 Punkte anzuführen.

Da ist zuerst die Beteiligung des *Herzmuskels* zu nennen. Wenn nämlich tatsächlich bei allen den Allgemeinerkrankungen, bei denen die vakuolige Degeneration der Leberzellen zumeist gefunden wird, eine *allgemeine* schwere Hypoxämie vorliegen sollte, wie es HESSE als unzweifelhaft hinstellt, dann müßte meines Erachtens doch bei diesen Krankheiten eine ebensolche obligatorische Koppelung der Vakuolusbildung in den Leberzellen und Herzmuskelfasern zu erwarten sein, wie wir sie in den Tierversuchen PICHOTKAS und den Sektionsbefunden beim Höhentod (MÜLLER und ROTTÉ) kennengelernt haben.

Trotz dieser naheliegenden Überlegung hat jedoch HESSE bei seinen Untersuchungen leider auf den unerlässlichen Vergleich der Leberveränderungen mit denen des Herzmuskels (oder eventuell auch anderer Organe) völlig verzichtet.

Ich selbst habe weder beim Menschen noch beim Kaninchen irgendeine sinnvolle Übereinstimmung in der vakuoligen Degeneration beider Organe feststellen können. So sind nur bei 17 (von 31) Sektionen sowohl in der Leber als auch im Herzmuskel einander an Stärke und Ausdehnung einigermaßen entsprechende vakuolige Veränderungen ausgebildet (Teil I). In 14 Fällen aber ist trotz reicher Vakuolisierung der Leber das Herz praktisch vakuolienfrei.

Das gleiche gilt für die Tierversuche (Teil II). Unter 26 Fällen finde ich nur *einmal* in beiden Organen gleichzeitig eine *starke* Vakuolusbildung. In 15 Fällen dagegen mit auffallend starker vakuoliger Degeneration der Leber erweist sich der Herzmuskel als nur außerordentlich spärlich oder sogar garnicht vakuolisiert.

Da nun allerdings in der Literatur gerade die Leber als das besonders rasch und intensiv auf akuten allgemeinen Sauerstoffmangel in Form der Vakuolenbildung ansprechende Organ herausgestellt worden ist, der Herzmuskel aber der Leber meist „nachhinken“ soll, so wären meine Ergebnisse bis zu einem gewissen Grade noch verständlich. Um jedoch ganz sicher zu gehen, glaubte ich außerdem den Herzmuskel noch in solchen Fällen kontrollieren zu müssen, in denen die Leber völlig frei von Vakuolen ist. Die naheliegende Erwartung, dann müßte auch das Herz stets ohne Vakuolenbildung befunden werden, bestätigt sich zu unserer Überraschung aber keinesfalls!

Im Gegenteil weist der Herzmuskel in mehr als der Hälfte der daraufhin untersuchten 36 Sektionsfälle eine erhebliche, zum Teil sogar *sehr beträchtliche* Vakuolisierung auf (Abb. 7), trotz vollständiger Vakuolenfreiheit der Leber. Auch im tierexperimentellen Teil habe ich bei unveränderter Leber mehrfach im zugehörigen Herzmuskel eine gelegentlich sogar *sehr erhebliche* vakuolige Degeneration feststellen müssen.

Die Gründe für die isolierte Vakuolenbildung in der Herzmuskulatur können im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht genauer erforscht werden. Immerhin sind unter 20 positiven Sektionsfällen (bei fehlender vakuoliger Degeneration der Leber) 4 Herzerkrankungen und 6 weitere Fälle vertreten, in denen indirekt eine besondere Belastung des Herzens vorliegt (Lungenblutpropfembolie, Kollaps bei Peritonitis u. ä.). Es scheinen also auch hier örtlich bedingte Ursachen eine Rolle zu spielen.

Da im übrigen nach Untersuchungen LIEBEGOTTS im Nebennierenmark (Hingerichteter) und nach PICHOTKA in der Niere schon *normalerweise* Vakuolen vorkommen können, habe ich auf Vergleichsuntersuchungen zwischen Leber und diesen Organen leicht verzichten zu können geglaubt.

Es ist also zusammengefaßt allein schon durch die gleichzeitige Untersuchung von Leber und Herzmuskel als unwahrscheinlich erwiesen, daß die vakuolige Degeneration stets nur als die Folge einer *allgemeinen Hypoxämie* zu gelten hat. Mit Notwendigkeit deuten diese Ergebnisse vielmehr auf die überragende Wirkung *örtlicher* Ursachen hin!

Welcher Art sind denn nun dieselben? Man könnte versucht sein, an sog. „organspezifische“ Eigenschaften zu denken; das soll heißen, daß ein bestimmtes Organ allein wegen seiner speziellen morphologischen, physikalisch-chemischen oder rein chemischen Struktur bevorzugt vor anderen für das Auftreten einer vakuoligen Degeneration prädestiniert wäre („physiologische Organdisposition“). Bis zu einem gewissen Grade müssen wir solche Überlegungen anerkennen. Vorausgesetzt aber, daß diese bestimmten Organe (z. B. die Leber) überhaupt jemals entsprechend ihrem Bau zu einer Vakuolenbildung befähigt sind, dann müssen noch andere Faktoren für das jeweilige Auftreten oder Nichtauftreten derselben *wesentlich* mitbestimmend sein! Das beweisen eindeutig meine Untersuchungen des *Lobus caudatus*.

Bekanntlich stellt dieser beim Kaninchen einen in bezug auf Lage und Gefäßversorgung von der übrigen Leber völlig isolierten Lappen dar. Deshalb ist es mir in vielen Fällen gelungen, ihn bei Beschränkung der Drosselung auf die oberen Lebervenen von passiver Hyperämie freizuhalten. Dabei habe ich in 9 Versuchen bei *schwerer* vakuoliger Degeneration der oberen Leberlappen den Lobus caudatus

desselben Tieres *völlig frei* von Vakuolen gefunden! (Ganz abgesehen von vielen weiteren Fällen, in denen die vakuolige Degeneration im Lobus caudatus zwar nicht völlig fehlt, aber doch weitaus geringer als in den oberen Leberlappen ausgebildet ist.)

Diese Versuche, bei denen also in *ein und demselben*, überall histologisch wie chemisch *gleichgebauten* Organ in dem *einen* Teil (obere Leberlappen) reichlich Vakuolen auftreten, in dem *anderen* (Lobus caudatus) aber *nicht*, bieten einen zweiten untrüglichen Beweis dafür, daß beim Zustandekommen der vakuoligen Degeneration statt einer stets *allgemeinen Hypoxämie* häufig *rein örtliche* Faktoren eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Gleichzeitig wird ein wichtiger Einwand, der mir wegen meiner Versuchsanordnung ganz allgemein gemacht werden könnte, durch die eben erwähnten Ergebnisse entkräftet. Ich bin mir völlig darüber im klaren, daß durch den doch immerhin nicht gleichgültigen Eingriff der Lebervenensperre nicht nur erhebliche *örtliche*, sondern auch gewisse *allgemeine Kreislaufstörungen* gesetzt werden. Wenn nun von irgendeiner Seite behauptet werden sollte, es wäre deshalb naheliegend, auch in meinen Fällen an das Vorliegen einer *allgemeinen Hypoxämie* zu denken, so haben wir mit obigem bewiesen, daß diese — falls wirklich vorhandene — *allgemeine Hypoxydose* dann eben garnicht allein in der Lage ist, den Lobus caudatus zu einer Vakuolenbildung anzuregen, wohingegen die „*gestauten*“ oberen Leberlappen beim gleichen Tier eine schwerste Vakuolisierung aufweisen.

Weiterhin geben uns die Ergebnisse am Lobus caudatus eine Antwort auf die obige Frage nach einer möglichen „*physiologischen Organ-disposition*“. Sicherlich bieten dauernde, für ein Organ spezifische Eigenschaften die *Voraussetzung* dafür, daß sich in demselben überhaupt jemals Vakuolen bilden können. Im Einzelfall aber hängt das Auftreten der Vakuolisierung noch von *anderen* Faktoren ab, welche unseren Erfahrungen zufolge *veränderlicher Natur* sein können bzw. müssen.

Die Annahme liegt nahe, bei solchen *variablen, örtlichen* Bedingungen vor allem an *wechselnde Kreislaufverhältnisse* zu denken.

Schon die *unveränderliche topographische Anordnung* der Blutgefäße hat bekanntlich auf die Lokalisation pathologischer Veränderungen oft einen eindeutigen Einfluß. Ich erinnere an die von der venösen Versorgung abhängige Verteilung der Retentionsverfettung nach Art der „*Tigerung*“ des Herzmuskels (RIBBERT) und der zentralen Leberverfettung (RÖSSLE). Es könnte deshalb zunächst nahe liegen, dementsprechend mit BÜCHNER die so häufig in den Zentren der Leberläppchen auftretende vakuolige Degeneration gleichfalls auf einen relativen Sauerstoffmangel in Abhängigkeit von der venösen Capillarisierung dieses Gebietes zurückzuführen.

Wie aber wollen BÜCHNER und seine Schule die Tatsache einer sehr häufig in der *Intermediärzone* oder gelegentlich sogar in der *Peripherie* der Leberläppchen (MÜLLER, ROTTER, CAROW und KLOOS, ferner

SCHUBOTHE) gelegenen vakuoligen Degeneration oder das nach PICHOTKAS und meinen eigenen Untersuchungen auffälligerweise häufige Freibleiben der 2—3 ersten unmittelbar um die Zentralvene herum gelegenen Leberzellreihen von Degeneration, (was auch LÜTHY in ähnlicher Form beobachtet hat), mit ihrer Theorie von der alleinigen Wirkung des Sauerstoffmangels in Einklang bringen ? Die Hypoxydose ist doch gerade im Läppchenzentrum am stärksten entwickelt, also oft „stromabwärts“ von vakuolisierten Leberzellen ! Wie soll man schließlich die sektorförmig oder sogar fleckförmig angeordnete vakuolige Degeneration deuten ? Wir müssen dazu etwas weiter ausholen !

An der Tatsache der kontinuierlich abnehmenden Sauerstoffspannung des Lebercapillarblutes entsprechend der zunehmenden Entfernung vom GLISSON-schen Gewebe besteht kein Zweifel. Dagegen wird meist nicht berücksichtigt, daß diese steigende Sauerstoffverarmung des Blutes im Zentrum funktionell weitestgehend kompensiert wird. Gemäß dem bekannten Gesetz der Strömungsphysiologie von der Zunahme der in einem verzweigten Gefäßsystem herrschenden Strömungsgeschwindigkeit entsprechend der Verkleinerung des Gesamtquerschnitts der Gefäßbahn fließt das Blut in den wenigen Capillarbahnen des Läppchenzentrums *bedeutend rascher* als in den zahlreichen der Peripherie (vgl. auch SCHANTZ).

Die geringere Sauerstoffspannung des Blutes im Läppchenzentrum wird also dadurch wettgemacht, daß den hier gelegenen Leberzellen auf Grund der rascheren Blutströmung in der Zeiteinheit *mehr* Blut und damit auch mehr Nährmaterial und Sauerstoff angeboten wird als den Zellen der nur langsam durchströmten peripheren Läppchenzone. Ob nämlich der „Bluthunger eines Gewebes abgesättigt wird oder nicht, hängt bei gegebener Blutqualität davon ab, wie groß die dem Gewebe je Zeiteinheit zugeführte Blutmenge ist“ (W. R. HESS.) So wird es erklärlich, daß normalerweise kein nennenswerter funktioneller oder histologischer Unterschied zwischen den beiden Läppchenzonen besteht.

Diese Überlegungen gelten jedoch nur unter der Voraussetzung, daß die zentralen Capillargebiete theoretisch dauernd die gleiche Weite wie diejenigen der Peripherie beibehalten. In praxi ist jedoch die Capillarweite zu Lebzeiten stets *veränderlich*!

Erweitern sich nun isoliert die zentralen Capillarabschnitte aus irgend einem Grunde, dann wird ihr Gesamtquerschnitt jetzt gleichgroß oder gelegentlich sogar noch größer als derjenige der nicht erweiterten peripheren Capillarstrecken. Die unabänderliche Folge davon ist dann ein sehr erhebliches Absinken der Blutströmungsgeschwindigkeit und damit zwangsläufig auch des Sauerstoffangebotes. (Die bei der Capillarerweiterung auftretende Vergrößerung der „austauschfähigen Capillarwandfläche“ nach W. R. HESS und FLEISCH vermag das Sauerstoffdefizit dabei nicht voll zu kompensieren.)

Aus diesen nur kurz gehaltenen Ausführungen geht die überragende Bedeutung der *örtlichen* Gefäßreaktion für den Sauerstoffaustausch in der Leber hervor.

Gegen die Annahme eines weitestgehend selbständigen Reagierens der Lebercapillaren dürfte heute wohl von keiner Seite aus mehr Widerspruch erfolgen (EBBECKE, GERLACH, HERXHEIMER, O. HESS, KLINK, KROGH, LOEFFLER und NÖRDMANN, RICKER, SCHANTZ, TRACHER, TSCHERNOGOROFF und POPOFF). Die Haargefäße können sich aber nicht nur gleichmäßig in ihrer gesamten Länge auf

einmal kontrahieren bzw. akt. v. erweitern (EBBECKE, GERLACH, KROGH, RICKER), sondern sie vermögen auch in *eng umschriebenen* Gefäßstrecken, also z. B. allein im zentralen Abschnitt ihre Weite zu verändern. So beschreibt LÜTHY eine *örtliche* aktive entzündliche Hyperämie im Leberläppchen, und LOEFFLER und NORDMANN haben eine *isiolierte* Reaktion nur der zentralen oder lediglich der peripheren Abschnitte in der lebenden Kaninchenleber beobachtet, welche sie als „zonisches“ Reagieren bezeichnen.

Die Befunde einer *umschriebenen* Erweiterung (oder Verengerung) von Capillarstrecken können häufig auch am Sektionsmaterial erhoben werden.

Ich selbst habe gleiche Bilder in fixierten menschlichen und tierischen Lebern in Teil I und II ausführlich beschrieben und dabei besonders auf die isolierte Erweiterung der Capillaren in der intermediären Läppchenzone bei Kleinkindern aufmerksam gemacht, ein gleiches Verhalten auch bei vielen Tierversuchen verzeichnet. Auf solche isolierten intermediären Capillarerweiterungen ist schon von HEINRICHSDORFF, LÜTHY, MALLORY, OPIE und RIBBERT hingewiesen worden.

Noch interessanter sind die gar nicht so seltenen sektor. und fleckförmigen Capillarektasien in den verschiedensten, oft ebenfalls intermediären Läppchenregionen (Abb. 6 und 11). Ich meine damit nicht etwa *chronische* Entlastungshyperämien (GERLACH, RÖSSLER), erst recht nicht angeborene angiomähnliche Capillarektasien (PENKERT, SCHEFFEN), sondern nur akute, aktiv entstandene Capillardilatationen.

Als aufmerksamer Kritiker wird man vor Anstellung weiterer Überlegungen jetzt die Frage stellen müssen, ob überhaupt aus den am fixierten, also „toten“ Material gesehenen Capillarerweiterungen Rückschlüsse auf gleichartige, während des Lebens bestanden habende Veränderungen gezogen werden dürfen!

Seit den Untersuchungen von LOEFFLER und NORDMANN wissen wir wohl, daß das Verhalten der Capillaren im Schnittpräparat meist *nicht* dem beim lebenden Tier entspricht. Ursprünglich weite Capillaren können sich kurz nach dem Tode vollständig kontrahieren und umgekehrt. Das habe ich selbst mit Sicherheit beobachtet. POPPER hat nachgewiesen, daß bei noch so rascher Fixierung kleiner Leberstückchen doch erhebliche „Kontraktionen an sämtlichen Gefäßbezirken“ gesetzt werden, und GERLACH erwähnt die fast regelmäßige postmortale Änderung der Blutverteilung in der Leber.

Auch STAEMMLER erhebt „Bedenken gegenüber der üblichen histologischen Methodik für das Studium funktioneller Kreislaufstörungen“, zumindest was *kurzdauernde* Reizwirkungen auf die Gefäße anlangt. Bei *langdauernden* Schädigungen der Gefäße (etwa bei einer Konstriktorenlähmung) kann aber die postmortale „Ausgleichsreaktion“ doch wohl ausbleiben.

RÖSSLER spricht von „so dauerfähigen“ Capillarerweiterungen in der Basedowleber, daß „sie auch noch nach dem Tode in einer Form anhalten, wie man sie sonst nicht leicht zu sehen bekommt“.

SPIELMEYER, der sich bei der Histopathologie des Nervensystems — wenn also auch auf einem ganz anderen Gebiete — so doch den gleichen Schwierigkeiten beim Vergleich zwischen „totem“ Präparat und fraglichem Zustand während des Lebens gegenüber sah, hat den recht glücklichen Begriff des „Äquivalentbildes“ geschaffen. In ähnlichem Sinne dürfen wir, wenigstens bei unserem Tiermaterial, wohl *relative* Rückschlüsse aus histologischen Veränderungen des Capillarsystems dann ziehen, wenn die annähernd gleich alten, vorher stallgesunden, derselben

Zucht entstammenden Kaninchen stets auf die gleiche Art getötet und die immer nach derselben Zeit und Sektionsmethodik vom gleichen Untersucher entnommenen und zerlegten Organe in eine stets gleich konzentrierte Formalinlösung desselben Fabrikats und gleicher Temperatur eingelegt worden sind!

Unter diesen Voraussetzungen dürfte es erlaubt sein, die in vielen meiner Schnittpräparate gesehenen, vom üblichen Befunde abweichenden Zustandsbilder der Capillaren als die *Zeichen einer bereits zu Lebzeiten bestanden habenden Veränderung anzuerkennen*. Dafür spricht auch das von mir in 10 Fällen beobachtete stark unterschiedliche Verhalten der Capillarweite beim gleichen Tier. Im nicht gestauten Lobus caudatus sind sie eng, in den erheblich hyperämischen oberen Leberlappen aber sehr weit.

Ich habe nun in Teil I und II immer wieder auf das gemeinsame Auftreten von sektor- und herdförmiger Capillarerweiterung und vakuoliger Degeneration an gleichen Stellen des Leberläppchens aufmerksam gemacht und hierin nicht ein rein zufälliges, sondern ein *gesetzmäßiges Zusammentreffen* erblickt.

Es könnte eingewendet werden, daß die Capillaren im Bereich einer vakuoligen Degeneration ja *nicht immer* erweitert, sondern gelegentlich auch kontrahiert befunden werden, daß also meine Annahme von dem ursächlichen Zusammenhang beider Veränderungen doch wohl nicht zu Recht bestehen könnte. Dagegen ist zu erwidern, daß ich nur in ganz wenigen Fällen eine entsprechende Capillardilatation vermißt habe, und zwar nur nach *sehr kurzer Versuchsdauer!* In diesen Lebern hat eben die von mir postulierte Capillarerweiterung nur sehr geringe Zeit während des Lebens bestanden, so daß die Gefäße nach dem Tode eben noch die bekannte postmortale Reaktion gezeigt, d. h. sich kontrahiert haben.

Die gleiche Deutung müssen wir wohl bei den Unterdruckversuchen PICHOTKAS anwenden, bei denen er die Lebercapillaren als nur mäßig blutgefüllt beschreibt. Wir werden in dieser Annahme bekräftigt durch die Angabe GERLACHS, daß es Stauungslebern gibt, die „am Sektionstisch als solche nicht mehr zu erkennen sind, die im Leben deutlich vergrößert als ausgesprochene Stauungslebern imponierten“.

Bei der nachgewiesenermaßen häufigen Koppelung der vakuoligen Degeneration mit einer Capillarerweiterung können wir nun aber zunächst nicht entscheiden, ob 1. beide Vorgänge etwa als gleichwertige Folgen einer gemeinsamen übergeordneten Ursache angesehen werden müssen, oder aber ob 2. die Capillardilatation primär entstanden ist und dann erst sekundär die vakuolige Degeneration hervorgerufen hat; oder aber ob 3. das umgekehrte Verhalten vorliegt.

Um mit der letzten dieser 3 Möglichkeiten zu beginnen, so könnte behauptet werden, daß die so oft vorgefundene Capillarerweiterung sich erst sekundär als Entlastungshyperämie bei primärer Atrophie der anliegenden vakuolisierten Zellen ausgebildet hätte. Diese sind ja häufig atrophisch, wie ich betont habe.

Dem ist einmal entgegenzuhalten, daß in vielen Fällen eine deutliche Capillardilatation auch dann besteht, wenn die benachbarten Parenchymzellen *noch nicht*

atrophisch sind; ferner, daß sich die Veränderungen auch in künstlich gestauten Tierlebern vorfinden, in denen eine *primäre* Erweiterung der Capillaren entsprechend allen Erfahrungen bei „Stauungsleber“ wohl keine Seltenheit bedeutet und aus dem makroskopischen Verhalten zu Lebzeiten erschlossen werden muß. Den treffendsten Beweis liefern aber die Capillaren in den vakuolisierten Gebieten in Versuchsgruppe c, welche zur Zeit der Lösung der Venensperre *sehr weit* (Probeexcision!), einige Stunden später aber wieder *ganz eng* sind (Sektionsbefund!), was mit Sicherheit gegen eine *passive Entlastungshyperämie* spricht.

Es bleiben also nur noch die 2 anderen Möglichkeiten zu erörtern. Entsprechend der ersten könnten sowohl die vakuolige Degeneration als auch die Capillardilatation als gleichwertige, gewissermaßen „nebeneinander geschaltete“ Folgen einer einheitlichen, übergeordneten Ursache, also z. B. einer örtlichen Hypoxydose angesehen werden. Dabei bleibt es allerdings von vornherein völlig unklar, warum nur an einer ganz umschriebenen Stelle, z. B. irgendwo in der intermediären Läppchenzone eine solche auftreten sollte, an anderen, insbesondere mehr zur Zentralvene hin gelegenen Orten aber nicht.

Es ist zwar bekannt, daß ein örtlicher Sauerstoffmangel zu einer aktiven Capillarerweiterung führen kann (siehe unten). Dagegen glaubte ich es nachprüfen zu müssen, ob derselbe auch wirklich die Leberzellen *direkt* im Sinne der vakuoligen Degeneration zu schädigen vermag.

Ich habe deshalb die Versuche der Gruppe B ausgeführt. Wenn nämlich der akute schwere Sauerstoffmangel tatsächlich die *einige* Ursache für die Ausbildung der vakuoligen Degeneration darstellt, dann müßte es durch nichts leichter als durch eine völlige *Blutzufußsperrre* möglich sein, eine Vakuolenbildung in der Leber zu erzielen! Denn dabei tritt ja mit Sicherheit ein *ganz akuter* und bestimmt *sehr schwerer* Sauerstoffmangel ein; es sind also alle geforderten Voraussetzungen erfüllt.

Durch gleichzeitige Unterbindung der V. portae und A. hepatica habe ich eine vollständige Anämie der oberen Leberläppen hervorgerufen. Doch ist trotz Anwendung der verschiedensten Versuchsintervalle, innerhalb derer sowohl PICHOTKA im Unterdruckversuch als auch ich durch passive Hyperämie sonst *stets* eine ausgedehnte Vakuolisierung erzielen konnten, eine solche in den *kurzfristigen* Versuchen (20 Min. bis $3\frac{1}{2}$ Stunden) *überhaupt ausgeblieben*, in den *langfristigen* Versuchen (4—10 Stunden) aber nur in sehr geringem Maße und in einem eng umschriebenen Gebiete eingetreten. Es handelt sich dabei um eine parallel zur Leberoberfläche verlaufende, von dieser durch eine Lage von etwa 2—5 nekrobiotischen Leberzellen getrennte Schicht (Abb. 12). Der Ausdruck „Leberoberfläche“ muß dabei streng wörtlich genommen werden, da nur *die Teile verändert sind*, welche anderen gut durchbluteten Organen (z. B. der Zwerchfellkuppel) direkt angelegen haben, nicht aber die sich gegenseitig berührenden Flächen der sich teilweise deckenden, einzelnen Leberläppen.

Wie es diese Versuchsergebnisse beweisen, kann der *akute schwere Sauerstoffmangel keinesfalls die alleinige Ursache der vakuoligen Degeneration* sein; denn sonst müßten doch *sämtliche* Teile der Leber, vor allem aber die im Inneren der einzelnen Läppen gelegenen Zellen vakuolisiert sein. Das ist aber niemals der Fall!

Auch FISCHLER und GRAFE haben bei völliger Ausschaltung der Leber des Hundes aus dem Kreislauf (vermittels Eckscher Fistel und Unterbindung der

A. hepatica) niemals Vakuolen beobachtet. Die Möglichkeit einer in solchen Fällen „rückläufigen“ Versorgung der Leber aus der unteren Hohlvene (O. HESS) reicht nicht aus, genügend Sauerstoff zu liefern; denn ich habe im Leberinnern schon nach etwa $1\frac{1}{2}$ stündigem Sauerstoffmangel umschriebene Nekrosen gesehen (noch unveröffentlichte Untersuchungen).

Wenn überhaupt, dann finden sich — eine vielstündige Versuchsdauer vorausgesetzt — nur wenige Vakuolen ausschließlich in einer schmalen Zone, welche von der Leberoberfläche durch eine dünne Schicht nekrotischer Zellen getrennt wird.

Zur Erklärung dieser Tatsache sei auf die Untersuchungen von LETTERER, PETER, RÖSSLE, SCHÜRMANN und TERBRÜGGEN verwiesen. Wir müssen bei einem größeren anämischen Infarkt sowie bei Auto- und Homoiotransplantaten, welche unter die Haut, in Blutplasma oder die freie Bauchhöhle eingebracht sind, 3 Zonen unterscheiden, nämlich die „autolytische“ Innenzone, ferner die der normal durchbluteten Umgebung direkt anliegende „heterolytische“ (RÖSSLE) Außenzone und den zwischen beiden befindlichen schmalen Gewebsstreifen, in welchem sich Zellen längere Zeit lebend erhalten können, weil hierher zwar noch die „ernährende“ Wirkung des Blutplasmas, aber nicht mehr seine „zerstörenden“ Stoffe gelangen.

In meiner Versuchsgruppe B stellen die von jeder Blutzufuhr abgeschnittenen Leberlappen ein an Ort und Stelle verbliebenes „Autotransplantat“ (oder nach SCHNAPAUFF ein „Reimplantat“) in die freie Bauchhöhle dar. Die vakuolenhaltige Zone entspricht nun offensichtlich jener zwischen autolytischer und heterolytischer Nekrose gelegenen Schicht lebensfähigen Gewebes. Die heterolytische Außenzone ist an der Plasmakoagulierung relativ gut erkennbar, wenn auch die Kerne nur eine geringe sichtbare Schädigung aufweisen (Abb. 12). Nach SCHÜRMANN ist für den Grad der Nekrose unter anderem auch die Tierart maßgebend, indem beim erwachsenen Hund und Kaninchen die nekrotisierende Wirkung der Körpersäfte gering ist, so daß „in der Peripherie oft nur eine Denaturierung des Zellprotoplasmas mit Erhaltung der Kerne bemerkbar wird“. (Die genauere Schilderung der Nekrose muß einer anderen Veröffentlichung vorbehalten bleiben.)

Die Lebensfähigkeit der Zellen in der „mittleren“ Gewebe schicht beweist eine gewisse Mindestversorgung mit Nährmaterial und vor allem Sauerstoff, die nur durch Diffusion aus der normal durchbluteten Umgebung zustande kommen kann. Da sich nun *allein in dieser mittleren Zone* vakuolisierte Leberzellen finden, so muß ich meine oben aufgestellte Behauptung, der akute schwere Sauerstoffmangel könne keinesfalls die alleinige Ursache der vakuoligen Degeneration sein, sogar noch folgendermaßen erweitern: zum Auftreten von Vakuolen in den Leberzellen ist eine *bestimmte*, wenn auch geringe *Menge von Sauerstoff unbedingt erforderlich*, welche immerhin groß genug sein muß, um das Existenzminimum für die betreffenden Zellen zu gewährleisten! Bei völligem Sauerstoffmangel kann niemals eine vakuolige Degeneration, sondern höchstens eine autolytische Nekrose entstehen.

Auf Grund dieser Ergebnisse müssen wir es als unwahrscheinlich hinstellen, daß (entsprechend der oben als „erster“ erwähnten Möglichkeit) vakuolige Degeneration und Capillarerweiterung die *gleichzeitigen* Folgen eines für beide gemeinsamen, ursächlich übergeordneten Sauerstoffmangels darstellen.

So bleibt schließlich nur noch die letzte Möglichkeit, daß sich nämlich zuerst die Capillaren in einem bestimmten Gebiete des Leberläppchens aktiv erweitern, wodurch dann im gleichen Bereich erst sekundär eine vakuolige Degeneration hervorgerufen wird.

Schon LOEFFLER und NORDMANN wollen bei Lebendbeobachtung der Leber das Auftreten einer Vakuolisierung bei „besonders starker Erweiterung der zentral gelegenen Capillaren“ (in der 2. Phase der Chloroformwirkung) nachgewiesen haben.

Ist es denn nun aber überhaupt möglich, daß eine Capillarerweiterung eine vakuolige Degeneration hervorruft, und unter welchen Umständen kann das geschehen? Wie wir aus den Arbeiten von EBBECKE, EPPINGER, HERING und KROGH wissen, ist die Erweiterung der Capillaren stets mit einer Erhöhung der Durchlässigkeit ihrer Wandung verbunden; einem Vorgang, den SCHÜRMANN bekanntlich als Dysorie bezeichnet. Infolge dieser Permeabilitätsänderung kann es im erweiterten Capillarabschnitt besonders leicht zu einem *Blutplasmaaustritt* kommen.

Die Frage, warum es bei Capillarerweiterung zur Erhöhung der Wanddurchlässigkeit kommt, ist noch nicht einheitlich beantwortet. SCHÜRMANN und MACMAHON führen ohne nähere Erläuterungen an, daß die Stromverlangsamung (wie sie ja bei Capillarerweiterung zwangsläufig eintritt), „allein eine Dysorie zu bewirken vermag“. Nun sind nach KROGH die Lebercapillaren an sich schon als die durchlässigste Gefäßstrecke des ganzen Körpers bekannt und gestatten auch den Bluteiweißkörpern den Durchtritt (wohingegen die übrigen Körpercappillaren für Eiweiß praktisch undurchlässig sind), so daß eine Durchlässigkeitsteigerung beim „Auseinandertreten“ der Capillarwandelemente bis zu einem gewissen Grade physikalisch-chemisch verständlich wäre. Immerhin will ich zugeben, daß auch der örtlich infolge der Stromverlangsamung eintretende Sauerstoffmangel eine unterstützende Wirkung im Sinne einer weiteren Steigerung der Capillarwand-durchlässigkeit ausüben kann (KROGH, MÜLLER, ROTTNER, CABOW und KLOOS, RÖSSLE). Ob schließlich auch der bei Stauung erhöhte Capillarinnendruck eine gewisse Rolle spielt, läßt sich nur schwer beweisen.

Ich möchte nun glauben, daß die in vermehrtem Maße aus den Capillaren ausgetretene Blutflüssigkeit die Leberzellmembran durchdringt und zur Bildung von Vakuolen führt (vgl. auch RAUM, RÖSSLE). Diese wären dann also mit einer dem Blutplasma ähnlichen (oder sogar gleichen?) eiweißhaltigen Flüssigkeit gefüllt.

Für meine Annahme, daß dem aus der geschlossenen Capillarbahn infolge einer Dysorie ausgetretenen Blutplasma die Hauptrolle bei Ausbildung der vakuoligen Degeneration zuzuschreiben ist, spricht vor allem der auffallende Unterschied zwischen den Ergebnissen meiner Versuchsgruppen A und B. In der ersten ist dann, wenn infolge einer Blutabflußsperre eine erhebliche passive Hyperämie der Leber mit deutlicher Capillarerweiterung ausgebildet ist, stets eine sehr schwere Vakuolisierung vorhanden; in der letzteren, in welcher durch Blutzufußen-sperre eine vollständige Anämie hervorgerufen wird, fehlt dagegen eine vakuolige Degeneration praktisch vollkommen.

Diese negativen Ergebnisse in Gruppe B legen die Annahme nahe, daß die von mir als Ursache der Vakuolisierung herausgestellte Permeabilitätssteigerung der Capillarwand wohl nur einen Teilkotor darstellt, welcher für sich allein nicht imstande ist, eine Vakuolenbildung hervorzurufen. Denn es ist ohne weiteres zuzugeben, daß auch in der völlig anämisierten Leber eine Capillarwandschädigung mit Durchlässigkeitssteigerung auftreten kann. (Ob diese lediglich durch Sauerstoffmangel, wie es einige Autoren glauben, oder aber noch durch andere Faktoren wie Kohlensäureanreicherung, Stoffwechselendprodukte oder anderes hervorgerufen wird, bleibt für diese Überlegung unwichtig.) Trotz dieser anzunehmenden (autolytischen ?) Dysorie kommt es aber im Innern der völlig anämischen Leber *nicht* zur Vakuolenbildung.

Also muß wohl außer der Permeabilitätssteigerung der Capillarwand als zweite unerlässliche Voraussetzung für die Bildung fettfreier Vakuolen in den Leberzellen noch ein *ausreichender Nachschub* des von mir als vakuolenbildend erkannten Blutplasmas gesichert sein. In Gruppe A ist der Blutzfluß frei, so daß es wegen der bestehenden Blutabflußsperre zum vermehrten Plasmaaustritt in der Leber kommt. Bei Unterbindung der Lebervenen ist nach MEYTHALER eine Zunahme des Lymphstromes durch den Ductus thoracicus nachgewiesen, welcher wenigstens zum Teil auf eine Steigerung der Lymphbildung und damit auch auf einen trotz Venenverschluß doch noch in geringem Ausmaße stattfindenden Blutplasmadurchfluß durch die Leber zurückgeführt werden muß. Ich bin fest davon überzeugt, daß bei *ganz akuter* Stauung eine vermehrte Abpressung von Blutwasser auch im Inneren der Läppchen selbst statthat, ohne daß dabei unbedingt immer eine sichtbare Erweiterung der DISSESCHEN Räume nachweisbar sein muß, da ja der Lymphabfluß aus der Leber bei Lebervenenverschluß nicht behindert zu sein braucht (vgl. HEINEMANN, dagegen die neuen Befunde von W. W. MEYER). In Gruppe B aber kann wegen des völligen Verschlusses beider zuführenden Gefäße auch keinerlei Plasmanachströmen stattfinden, so daß deshalb *keine* Vakuolisierung auftreten kann.

In meiner Meinung, ein ausreichendes Angebot von Plasma sei die zweite Voraussetzung für Ausbildung einer vakuoligen Degeneration, werde ich weiterhin noch bestärkt durch den Befund der zonenartig zwischen autolytischer und heterolytischer Nekrobiose ausgebildeten Vakuolisierung in der „autotransplantierten“ Leber. *Nicht etwa allgemein* in den sauerstoffarmen Partien, sondern *nur in den Teilen* des subkapsulären Gewebes, wohin die Körpersäfte aus der noch regelrecht durchbluteten Umgebung diffundieren können, ist eine Vakuolenbildung möglich (vorausgesetzt, daß die Zellen nicht allzu rasch nach Art der heterolytischen Nekrose geschädigt werden, wie die unmittelbar unter der Kapsel gelegene Schicht).

Wenn wir zusammenfassen, so ist als *erste* Voraussetzung für das Entstehen einer vakuoligen Degeneration eine gestörte, d. h. erhöhte Permeabilität der Capillarwand notwendig. *Zweitens* muß aber auch ein genügender Nachschub von Blutplasma möglich sein, welches durch die vermehrt durchlässige Blutgefäßschranke durchsickern kann.

Warum es bei Dysorie einmal zur vakuoligen Degeneration, in anderen Fällen aber zu dem davon ganz verschiedenen Bilde der serösen Entzündung kommt, dürfte schwer zu entscheiden sein. Jedenfalls steht es für mich fest, daß die Vakuolenbildung nicht in den Kreis entzündlicher Veränderungen hineingehört.

Es bedarf auch nicht etwa unbedingt der Beihilfe einer serösen Entzündung, um die Bildung fettfreier Vakuolen zu ermöglichen, wenngleich ich mehrfach ein Nebeneinander beider Veränderungen in derselben Leber beobachten konnte. Auch HESSE sowie MÜLLER und RÖTTER berichten von Abhebungen der Capillarwand von den Leberzellbalken und Anfüllung der Drüsenschen Räume mit eiweißhaltiger Flüssigkeit, während PICHOTKA niemals entsprechende Bilder gefunden hat. Zusammenhänge zwischen einer Plasmastromung in den Lebercapillaren (RÖSSLE) und einer Vakuolisierung habe ich nicht sicher nachweisen können.

Aber nicht nur durch pathologische Erhöhung der Capillarwanddurchlässigkeit kann eine vakuolige Degeneration entstehen. Ähnlich wie wir z. B. bei Parenchymzellen eine „Fettinfiltration“ bei Vermehrung des Fettangebotes kennen, so können wir auch als 2. Möglichkeit für eine Vakuolenbildung ein gewaltiges Überangebot nicht körpereigener Flüssigkeiten erwägen. So müssen meiner Meinung nach die Ergebnisse von RAUM, welcher Hunden physiologische Kochsalzlösung in Höhe von 300% (!) ihrer normalen Blutmenge i.v. infundierte, und die von v. SKRAMLIK und HÜNERMANN verstanden werden. Die verwendeten Lösungen brauchen dabei nicht einmal unbedingt hypotonisch sein, denn wir wissen durch RÖSSLE (1907) und STRAUB, daß selbst sog. physiologische Salzlösungen zu schweren Störungen im Wasserhaushalt führen können. Zum Teil wirken Durchspülungen mit künstlichen Lösungen aber auch indirekt über den Mechanismus einer maximalen Erweiterung der Capillaren (KROGH), während der Zusatz von Säugetierserum diese eine Zeitlang normal zu halten vermag (v. SKRAMLIK und HÜNERMANN).

Wenn PICHOTKA die Ergebnisse der Durchspülungsversuche dieser beiden Autoren an der *überlebenden* Leber allein als Folge einer Hypoxydose deutet, dann hat er offensichtlich nicht bedacht, daß in derselben Leber *ohne* Durchspülung eine mindestens ebensogroße Hypoxydose bestehen würde, denn jedes „überlebende“, nicht mehr durchblutete Organ leidet ja zwangsläufig unter einem schweren Sauerstoffmangel, ohne daß es jedoch zur Vakuolenbildung käme! Dagegen kann die immer etwas gelösten Luftsauerstoff enthaltende Durchspülungsflüssigkeit höchstens noch die in der überlebenden Leber herrschende Hypoxydose vermindern. Mir scheint es deshalb näherliegend, daß nicht der Sauerstoffmangel, sondern das Überangebot von „schädlicher“ Durchspülungsflüssigkeit das Auftreten von Vakuolen bewirkt.

Während des Lebens können sich die beiden Möglichkeiten in der Leber wohl häufig kombinieren, indem z. B. bei akuten kardialen Stauungen sowohl die infolge Erweiterung erhöhte Wanddurchlässigkeit wie auch das infolge Hydrämie vermehrte Angebot einer Flüssigkeit mit zu geringem kolloidosmotischen Druck eine Rolle spielen.

Abschließend müssen wir noch zu der wichtigen Frage Stellung nehmen, wodurch es denn zur Ausbildung der teils gleichmäßigen zonalen, teils fleckförmigen Capillarerweiterungen kommt.

Solche Dilatationen können die verschiedensten Ursachen haben. So sind Einflüsse übergeordneter nervöser Zentren auf die Leberdurchblutung bekannt und ich habe mehrfach Änderungen der Lebercapillarweite bei Hirntumoren, Meningitis u. a. beobachtet. KLINK zitiert die Wirkung des Zuckerstichs auf die Gefäßweite in der Kaninchenleber. Bemerkenswert sind die Folgen der Blockierung des Retikuloendothels (mit Eisenzucker oder Carmin, v. ZALKA) auf die Durchlässigkeit der Capillarwand, welche primär ebenfalls auf Durchblutungsstörungen infolge Änderungen der Gefäßweite beruhen dürften (LOEWY). Schließlich ist es bekannt, daß auch chemisch gut definierte Substanzen (Chloroform, Adrenalin, LOEFFLER und NORDMANN; Decholin, LOEWY) auf die Capillarreaktion einwirken können. RÖSSLE betont, daß die Capillarerweiterungen in der Leber nicht nur durch kardiale Stauung bedingt sind, und er schildert „fleckige Capillaratonien“ in der Basedowleber, die nichts mit passiver Hyperämie zu tun haben. Auf die sog. Entlastungshyperämien (GERLACH, RÖSSLE) wurde schon hingewiesen.

Die häufigste und bekannteste Ursache für Capillarerweiterungen in der Leber stellt aber die Stauungsblutüberfüllung dar!

Daß ganz allgemein die passive Hyperämie eine Erweiterung besonders des venösen Schenkels der Capillaren zur Folge hat, wissen wir aus Untersuchungen der Pathophysiologen (vgl. EPPINGER). Die Capillardilatation erfolgt in der Leber übrigens sehr rasch, wie es meine Tierversuche (Gruppe A) und Befunde von KLOOS bei plötzlichen Sporttodesfällen beweisen. Dabei scheint mir die alte Theorie, allein der Stauungsdruck erweitere die zentralen Capillarabschnitte teils rein mechanisch (VIRCHOW, KAUFMANN, THACHER), teils auf dem Umwege über eine Reizung des Nervensystems (RICKER) nicht mehr haltbar. Vielmehr ist der gesteigerte „Venosität“ des Blutes die Hauptrolle zuzuschreiben (GERLACH, GHON, HERXHEIMER, O. HESS, RIBBERT, RÖSSLE u. a.). Ob dabei mehr die Kohlensäureüberladung (HEINRICHSDORFF, NISSEN; eine augenblicklich etwas unmoderne Anschauung!) oder der heutzutage vielbesprochene Sauerstoffmangel des Blutes auslösend wirken, scheint immer noch nicht endgültig entschieden zu sein.

Jedenfalls stellt die Hypoxämie *nicht* etwa die *alleinige* Ursache für die aktive Capillarerweiterung dar. Darauf weisen schon unsere Versuche der Gruppe B hin; denn nach gleichzeitiger Unterbindung der A. hepatica und der V. portae, also bei schwerem, akuten Sauerstoffmangel erweitern sich nicht etwa die Capillaren (wie bei der gleichen akuten, schweren Hypoxydose nach Lebervenensperre in Gruppe A), sondern sie *kontrahieren* sich, wodurch die Leber im ganzen sofort blaß und deutlich kleiner wird; ein Verhalten, das uns vom anämischen Infarkt ja längst bekannt ist.

Ich kann deshalb die Hypoxämie — wenn überhaupt — dann nur als einen „unterstützenden“ Faktor neben anderen anerkennen. Vielleicht sind bestimmte Abschnitte der Gefäßwandnerven, die nach RICKER und seinen Schülern (LOEFFLER und NORDMANN, SCHÄNTZ) für die aktive Änderung der Capillarweite verantwortlich sein sollen, besonders leicht reizbar, so daß bei relativ geringen bzw. kurzdauernden Stauungsreizen nur eine *umschriebene* Dilatation einsetzt, während bei

sehr starker oder langanhaltender venöser Hyperämie eine *gleichmäßige Erweiterung aller Capillarbezirke* die Folge ist.

Diese Anschauung würde mit meinen experimentellen Ergebnissen in Einklang zu bringen sein. Denn bei den Versuchen mit einer bis zum Spontantode anhaltenden Venensperre findet sich fast immer eine gleichmäßig ausgedehnte Capillardilatation mit Vakuolisierung aller zentralen oder intermediären Läppchenzonen, während bei Lösung der Venendrosselung längere Zeit *vor* dem Spontantode meist nur herdförmige Capillarerweiterungen vorhanden sind.

Oft scheint es sich übrigens bei örtlichen Capillarerweiterungen auch um schon „eingefahrene“ Bahnen zu handeln, indem wiederholt immer *dieselben* Capillarabschnitte betroffen werden. Dafür spricht die auffallende Koppelung der vakuoligen Degeneration mit der Lipofuscinablagerung in gleichen Zellgruppen bei Freibleiben benachbarter Sektoren (Abb. 3). Die Ausbildung des „fertigen“ Abnutzungspigmentes in den Leberzellen dürfte wohl längere Zeit benötigen und auch mit Durchblutungsstörungen zusammenhängen. Finden wir nun in bestimmten Zellgruppen neben Lipofuscin auch Vakuolen, so könnte das wohl für eine länger bestanden habende oder mehrfach wiederholte Durchblutungsstörung stets in dem gleichen Gefäßabschnitt sprechen.

Andere Autoren wollen allerdings Ungleichmäßigkeiten der Durchblutung nicht in einer besonders hohen Reizempfindlichkeit bestimmter Gefäßbahnnervenabschnitte, sondern in rein morphologischen Unregelmäßigkeiten der Capillarverteilung sehen (büschelförmiger Abgang von Capillaren aus Interlobularvenen, spitzwinklige Einmündung u. ä., FAHR, KAUFMANN, ORTH, RABL, SALTYKOW, SCHANTZ); doch glauben wir nicht, daß dadurch *alle* geschilderten Erscheinungen restlos erklärt werden können.

Meiner Annahme, daß dem Sauerstoffmangel nur eine untergeordnete Bedeutung bei der Ausbildung einer vakuoligen Degeneration in der Leber beizumessen ist, scheinen die Ergebnisse der Unterdruckversuche (ALTMANN, PICHOTKA) und die Befunde bei Höhentodesfällen (MÜLLER und ROTTER) zu widersprechen; denn bei diesen ist doch unzweifelhaft während des Bestehens einer *allgemeinen schweren Hypoxämie* eine erhebliche vakuolige Degeneration der Leber aufgetreten.

Bei Schilderung der Sektionsbefunde von Höhen- und Unterkühlungstodesfällen betonen MÜLLER, ROTTER, CAROW und KLOOS immer wieder, daß klinisch wie pathologisch-anatomisch die *Zeichen eines rechtsseitigen Herzversagens* im Vordergrund stehen, wobei sich auch stets *deutliche* Zeichen einer akuten bis subakuten Stauung in der Leber in Form einer auffallenden Blutfülle der *sehr weiten* Lebercapillaren nachweisen lassen. In Unterdruckversuchen am Tier, bei denen es auch zur Bildung fettfreier Vakuolen kam, weist LUFT auf die starke Blutstauung der Leber hin, ULRICH spricht von einer „*sehr hochgradigen*“ zentralen Blutstauung und bei ROSIN war die vakuolige Degeneration mit einer starken Hyperämie der Leber vergesellschaftet.

Es liegen also mit Bestimmtheit nach den Angaben der Autoren auch in Fällen mit sicherer allgemeiner Hypoxämie die Zeichen einer *schweren akuten bis subakuten Leberstauung* vor, wie ich sie in unserem Sektionsgut und Tiermaterial (Gruppe A) als Begleiterscheinung der vakuoligen

Degeneration immer wieder beschrieben habe. Deshalb liegt es nahe, die Hypoxämie *nicht direkt* für die Vakuolenbildung in der Leber verantwortlich zu machen, sondern nur an *indirekte, sekundäre* Auswirkungen der Schädigung *übergeordneter* Organe zu denken.

Bei der zweifelsohne sehr schweren allgemeinen Hypoxämie im Unterdruckversuch (oder beim Höhentod) werden die beiden gegen Sauerstoffmangel hochempfindlichen Organe, Gehirn und Herzmuskel, zu allererst und am schwersten geschädigt, wie es aus den entsprechenden Arbeiten der BÜCHNERSchen Schule eindeutig hervorgeht (ALTMANN und SCHUBOTHE, LUFT). Dagegen ist die Leber gegenüber einer Hypoxydose wesentlich widerstandsfähiger (eigene noch unveröffentlichte Versuche).

Man könnte deshalb einmal erwägen, ob die bekannten Durchblutungsstörungen der Leber nicht vielleicht *zentral* bedingt sind und die Folge der erheblichen hypoxämischen Gehirnschädigung darstellen (siehe oben). Allerdings liegt es bei Berücksichtigung der Literaturangaben und meiner Versuchsergebnisse doch näher, an die Rückwirkungen des Versagens des ebenfalls schwerst hypoxämisch geschädigten rechten Ventrikels in Form einer *kardial* verursachten venösen Stauung zu denken.

Ob übrigens in gewissen Fällen die Folgen eines Lebervenensperrmechanismus nach MAUTNER und PICK vorliegen, für den ja auch anatomische Unterlagen durch ELIAS und FELLER, POPPER, STARCK u. a. geschaffen wurden, wollen wir nicht beurteilen.

Meine Antwort auf die in der Einleitung dieser Arbeit gestellte 2. Frage nach der Ätiologie der Bildung fettfreier Vakuolen kann ich nunmehr *zusammengefaßt* folgendermaßen formulieren: Die vakuolige Degeneration der Leberzellen in bestimmten, je nach Lage des Einzelfalls verschiedenen Gebieten des Läppchens (zentral, intermediär; oder isoliert sektor- bzw. fleckförmig) ist die Folge einer an der gleichen Stelle aufgetretenen akuten Capillarerweiterung, welche verschiedene Ursachen haben kann. Am häufigsten dürfte sie durch eine erhebliche akute bis subakute passive Hyperämie bei rechtsseitigem Herzversagen bedingt sein. Hierfür sprechen meine Versuche mit mechanischer Lebervenensperre. Bei der Capillarerweiterung kommt es gesetzmäßig zur Steigerung der Capillarwanddurchlässigkeit und damit zum Austritt von Blutplasma, welches unter bestimmten Bedingungen eine Vakuolenbildung der Leberzellen hervorrufen kann.

Der akute schwere Sauerstoffmangel nach BÜCHNER stellt *keinesfalls* die *alleinige* Ursache der vakuoligen Degeneration dar! Das beweisen Versuche mit experimenteller Anämie der Leber. Im Gegenteil ist das Vorhandensein einer gewissen nicht allzu geringen Sauerstoffmenge sogar die *Voraussetzung* für das Entstehen von Vakuolen.

In manchen Fällen kann der Hypoxämie stärkeren Grades vielleicht eine sekundäre, unterstützende Wirkung bei Ausbildung der vakuoligen Degeneration zugeschrieben werden, indem erstere die bei einer aus anderen Gründen auftretenden Capillardilatation gesetzmäßig einsetzende Erhöhung der Capillarwanddurchlässigkeit noch zu steigern vermag. Daß die Hypoxydose außerdem einen

Faktor für die Ausbildung der primär einsetzenden Capillarerweiterung darstellt, ist möglich, aber nicht sicher bewiesen.

Dagegen muß die Theorie HESSES, die vakuolige Degeneration der Leberzellen sei fast stets die Folge einer *allgemeinen Hypoxämie*, mit Bestimmtheit abgelehnt werden. —

Die dritte und letzte von mir zum Anlaß meiner Untersuchungen genommene Frage betrifft das spätere Schicksal der vakuolig degenerierten Zellen (Versuchsabschnitt c).

Schon PICHOTKA hat überprüft, ob die vakuolige Degeneration einen reversiblen Prozeß darstellt, und er ist auf Grund der Versuchsergebnisse an 5 Meerschweinchen mit einer maximalen Versuchsdauer von 19 Stunden zu der Überzeugung gekommen, daß „die Veränderungen in schneller Rückbildung begriffen sind.“ Er gründet seine Ansicht darauf, daß die Vakuolen „nicht mehr die strenge Anordnung zur Zentralvene zeigen“ und er glaubt aus „der Tatsache, daß sich Vakuolen ziemlich weit von den Zentralvenen entfernt befinden“, auf zuvor „ziemlich ausgedehnte Veränderungen“ schließen zu dürfen.

Leider hat PICHOTKA keine sicheren Unterlagen dafür, in welchem Umfange eine vakuolige Degeneration nach Absetzen der Sauerstoffmangelatmung in der Leber ausgebildet war. Er gibt das selbst mit den Worten zu, daß er „für den Grad der eingetretenen Vakuolisierung während des Versuches keinen festen Anhalt“ habe. Außerdem „mußten die Versuche immer noch bei relativ guter Atmung abgebrochen werden“, und es hat „die Furcht, das Tier zu verlieren, in einigen Fällen sicher zu zufrühzeitiger Unterbrechung des Versuches“ geführt.

Nun wissen wir aber aus PICHOTKAS und meinen eigenen Untersuchungen sowie aus den Sektionserfahrungen von HESSE, KLOOS sowie MÜLLER und RÖTTER, innerhalb Welch kurzer Zeitspanne (gelegentlich nur 10 Min.!) die vakuolige Degeneration auftreten kann! Das bedeutet mit anderen Worten: Selbst wenn der Versuch auch nur *wenige Minuten* vor dem „natürlichen“ Versuchsende, dem Spontantode, abgebrochen wird, kann die Stärke und Ausdehnung der Vakuolisierung doch *erheblich* hinter dem gewohnten Bilde zurückbleiben, zumal nach PICHOTKAS eigenen Angaben außerdem noch die „individuell stark verschiedene Reaktion der Tiere“ einen weiteren Unsicherheitsfaktor darstellt, was ich in Teil II ebenfalls mehrfach betont habe.

Wie es uns sowohl Probeexcisionen, die sogleich nach Lösung der Venensperre entnommen wurden, als auch Sektionspräparate von Tieren, die einige Zeit *vor* dem zu erwartenden Spontantode getötet wurden, gelehrt haben, ist die Vakuolenbildung in der Leber dann nicht nur *geringer*, sondern auch *in der Verteilung ganz abweichend*. In solchen Lebern finden wir vor allem die sektor- und fleckförmig angeordnete Vakuolenbildung, also Bilder, welche PICHOTKA fälschlicherweise als Zeichen einer schnellen Rückbildung gedeutet hat. Wie es Präparate erkennen lassen, die nach längerem stauungsfreien Intervall untersucht wurden, bleiben in den Randgebieten von Nekrosen und im Lobus caudatus gelegentlich Vakuolen unverändert erhalten. Eine *schnelle*

Rückbildung derselben (vgl. PICHOTKA) habe ich — mit Ausnahme des allmählichen Verschwindens der Vakuolen innerhalb der Nekrosen — zumindest während der ersten 19,5 Stunden nicht nachweisen können.

In einer anderen Beziehung aber muß ich die Angaben von PICHOTKA (auch von BÜCHNER, MÜLLER und ROTTÉ) volläuf bestätigen, daß nämlich die Vakuolisierung zum Zelltod führen bzw. ihm kurz vorausgehen kann.

Besonders bei den Versuchen mit längerem stauungsfreien Intervall (nach Aufhebung der Venensperre) läßt sich der direkte Übergang vakuolierter Zellbezirke in Nekrosen einwandfrei nachweisen. Die nekrotischen Bezirke besitzen dabei von Anfang an eine entsprechend dem vorher vakuolenthaltigen Gebiete bestimmte Form und Ausdehnung (Abb. 9 und 10), die in späteren Versuchsstadien nicht mehr zunimmt. Dagegen zeigen sie deutliche Zeichen einer „Alterung“ (s. oben).

Doch führt die vakuolige Degeneration *nicht immer obligat* zum Zelltode! Auffällig und zunächst schwer zu deuten sind in dieser Beziehung die Befunde am Lobus caudatus.

Wir finden in diesem zwar vielfach (s. Abschnitt c) eine oft sehr starke vakuolige Degeneration, welche derjenigen in den oberen Leberlappen an Art und Ausdehnung durchaus nicht nachsteht. Während sich aber in den oberen Lappen innerhalb des stauungsfreien Intervalls aus den vakuolisierten Zellgruppen schwere Nekrosen entwickeln, fehlt diese Nekrosierung im Lobus caudatus vollkommen; vielmehr bleiben in ihm die Vakuolen unverändert erhalten.

Der Einwand, die Vakuolen hätten sich in letzterem erst später entwickelt und wären deshalb noch nicht so „alt“, daß sie das nekrobiotische Stadium erreicht hätten, ist abzulehnen, weil wir in unseren Versuchen eine Neubildung von Vakuolen *nach* Aufhören der Stauung nicht festgestellt haben.

Da sich die histologischen Befunde der vakuoligen Degeneration der Leberzellen in den oberen Leberlappen und im Lobus caudatus *in keiner Weise* unterscheiden, sich aber trotzdem beim gleichen Tier während der stauungsfreien Zeit im einen Falle Nekrosen entwickelt haben, im anderen aber nicht, so dürften hier folglich *außerhalb der vakuolisierten Zellen* gelegene Faktoren im Spiel sein.

Die Frage, *unter welchen Bedingungen* denn nun die Nekrose von vakuolenthaltigen Zellen auftritt, muß ich deshalb so beantworten, daß das spätere Schicksal der betreffenden Zellen nicht vom Grade ihrer vakuoligen „Degeneration“, sondern vielleicht vom Verhalten ihrer *Umgebung*, d. h. wohl von bestimmten Gefäßreaktionen abhängt.

Wenn nämlich die ursprünglich bestehende Capillarerweiterung mit Prästase, welche wir als die eigentliche Ursache der Vakuolenbildung kennengelernt haben, etwa infolge irreversibler Konstriktorenlähmung weiter anhält oder wenn sogar eine völlige Stase eintritt, dann kommt es zur Nekrose. In den Randpartien derselben aber bleibt wegen der in der Nachbarschaft erhaltenen Blutströmung nebst Sauerstoffversorgung ein Saum vakuolenthaltiger Zellen lebend erhalten.

Kommt es aber (z. B. im Lobus caudatus wegen seiner andersartigen Gefäßversorgung) nicht zur irreversiblen Stase, können sich also die Capillarnerven

erholen, so daß wieder eine normale Durchblutung Platz greift, dann werden sich die Vakuolen allmählich zurückbilden können; allerdings nur sehr langsam, wie es die Befunde Vogts erweisen, welche noch nach 5 Wochen Vakuolen feststellen konnte. Die relativ rasche Rückbildung der Vakuolen im Falle RAUMS beruht darauf, daß hier ja ein ganz anderer Mechanismus der Vakuolenentstehung vorlag, wie ich oben ausgeführt habe.

Die bevorzugte Vakuolisierung der Randpartien von Bezirken mit fleckförmiger Capillarerweiterung fällt in unseren Tierversuchen auch schon dann auf, wenn noch nirgends sichtbare nekrobiotische Schäden im histologischen Präparat nachzuweisen sind. Das ist ein weiterer Beweis dafür, daß als eine Voraussetzung für die Vakuolenbildung ein gewisses Sauerstoffmindestangebot unbedingt notwendig ist, wie es in der Peripherie dieser Herde ja vorliegt. Im Zentrum aber fehlt wegen der Stase der Sauerstoff, so daß sich entsprechend meinen obigen Ausführungen keine Vakuolen bilden können, vielmehr sehr bald eine Nekrose eintritt.

Wenn wir zusammenfassen, so können wir das Schicksal der vakuolig degenerierten Zellen als von ihrer Umgebung abhängig bezeichnen. Hält die Kreislaufstörung, die zur Vakuolenbildung geführt hat, längere Zeit an, so kommt es mit Sicherheit zum Zelltod; stellt sich aber innerhalb einer gewissen Zeit (wenige Stunden) wieder eine normale Durchblutung ein, dann bleibt die Nekrotisierung aus, selbst dann, wenn die Leberzellen bereits in höchstem Grade vakuolig umgewandelt sind (wie z. B. im Lobus caudatus).

Abschließend noch einige Worte zum Glykogenstoffwechsel bei unseren Versuchen. Die von PICHOTKA gestellte Frage, „ob der starke Glykogenverlust im Versuch allein oder aber auch noch später erfolgt ist“, kann ich dahin beantworten, daß in meinen Versuchen (Abschnitt c) eine Glykogenabwanderung nur zur Zeit der venösen Hyperämie stattfindet, aber sofort aufhört, wenn die Lebervenensperre fällt. Im übrigen schließen sich Glykogengehalt der Leberzellen und vakuolige Degeneration zwar weitgehend aus; es kommt aber gelegentlich in den Anfangsstadien doch eine Vakuolenbildung in noch stark glykogenhaltigen Leberzellen vor.

Die Beziehungen der Verfettung zur vakuoligen Degeneration sind nicht eindeutig zu übersehen.

Ich habe in dieser Arbeit meine Anschauungen über Entstehung und Bedeutung der vakuoligen Degeneration der Leberzellen dargelegt und ausführlich zu begründen versucht. Ob meine Überlegungen auch für die Ausbildung fettfreier Vakuolen in anderen Organen zu Recht bestehen, müßte erst noch untersucht werden.

Zusammenfassung.

1. Die vakuolige Degeneration und die blasige Entartung der Leberzellen sind entsprechend ihrer Morphologie, Ätiologie und Pathogenese als zwei verschiedene Krankheitsbilder zu bewerten.

2. Beim laufenden Sektionsgut kommt die Bildung fettfreier Vakuolen in der Leber häufig vor (bis zu 30%). Sie findet sich in allen Lebensaltern und bei verschiedenartigen Krankheitsbildern, vor allem bei primär

oder sekundär bedingtem Herzversagen (also bei Herz-, Lungen-, Gefäß- und Nierenleiden).

3. Die vakuolige Degeneration der Leberzellen ist nur zum geringeren Teil gleichmäßig in allen Läppchenzentren mit geschlossener zirkulärer Anordnung ausgebildet. Häufiger kann eine unregelmäßige, oft sektor- oder fleckförmige Gruppierung mit Bevorzugung der intermediären Abschnitte mehrerer (aber nicht aller) Läppchen beobachtet werden.

4. Der von BÜCHNER und seiner Schule als alleinige Ursache der Vakuolenbildung angeschuldigte „akute schwere Sauerstoffmangel“ scheint nicht den einzigen, ätiologisch wirksamen Faktor darzustellen, wie es unter anderem meine Versuche mit experimenteller Leberanämie beweisen. Im Gegenteil ist ein gewisses Mindestangebot von Sauerstoff für die Entstehung von Vakuolen unbedingte Voraussetzung. Die Anschauung HESSES, das Vorkommen fettfreier Vakuolen bei Sektionsfällen sei fast stets die Folge einer *allgemeinen Hypoxämie*, muß auf Grund meiner Versuchsergebnisse und der Befunde am Sektionsmaterial abgelehnt werden.

5. Es gelingt im Tierexperiment, durch mechanische Lebervenen-sperre eine akute passive Hyperämie nebst einer schweren vakuoligen Degeneration der Leberparenchymzellen hervorzurufen.

6. Eine Koppelung der Bildung fettfreier Vakuolen mit örtlichen Capillarerweiterungen ist in der Leber sowohl beim Sektionsgut wie auch im Tierversuch auffallend häufig festzustellen.

7. Zumeist dürften diese örtlichen, aktiv entstandenen Erweiterungen der Lebercapillaren infolge Permeabilitätserhöhung ihrer Wandung bei ausreichender Gegenwart von Blutplasma zur Vakuolisierung führen. Der bei Prästase auftretende örtliche Sauerstoffmangel kann vielleicht die durch Dilatation bedingte pathologische Durchlässigkeit der Capillarwand noch steigern. Außerdem scheint ein nicht näher faßbarer konstitutioneller Faktor eine gewisse Rolle zu spielen.

8. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die vakuolige Degeneration der Leberzellen innerhalb weniger Stunden in eine Nekrobiose übergehen. Eine nennenswerte *rasche* Rückbildung von Vakuolen habe ich nicht feststellen können.

Literatur.

- ALBRECHT, EUGEN: Verh. dtsch. path. Ges. 1903, 63. — ALTMANN: Zbl. Path. 83, 57 (1945). — ALTMANN u. SCHUBOTHE: Unveröffentlicht. Zit. nach BÜCHNER. — Beitr. path. Anat. 107, 3 (1942). — ASCHOFF-ANITSCHKOW: Verh. dtsch. path. Ges. 1914, 103. — BANG u. SJÖVALL: Beitr. path. Anat. 62, 1 (1916). — BERG: Pflügers Arch. 214, 243 (1926). — BIERMANN-DÖRR: Virchows Arch. 312, 303 (1943). — BÜCHNER: Klin. Wschr. 1937, 1409; 1940, 1295; 1943, 89. — Zbl. Path. 83, 53 (1945). — CALLAWAY: Zit. nach APITZ, Virchows Arch. 289, 54 (1933). — DIETRICH: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. I,

Leipzig 1939. — EBBECKE: Pflügers Arch. **169**, 1 (1917). — EHRLICH: Dtsch. med. Wschr. **1890**, 717. — ELIAS u. FELLER: Z. exper. Med. **77**, 538 (1931). — EPPINGER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, S. 1310. 1931. — EPPINGER u. LEUCHTENBERGER: Z. exper. Med. **85**, 581 (1932). — FAHR: Zbl. Herzkrkh. **4** (1912). — FISCHER, BERNHARD: Frankf. Z. Path. **28**, 201 (1922). — FISCHLER u. GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 516 (1912). — FISCHLER u. HJÄRRE: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, 663 (1927/28). — FLEISCH: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, S. 1236. 1931. — GERLACH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1, S. 71. 1930. — GHON: In ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 8. Aufl. Bd. 2, S. 803. 1936. — GIERKE, v.: In ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 338. 1936. — GLOGGENGIESSER: Virchows Arch. **312**, 64 (1943). — GROSS: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 196. — HABERLAND: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. V, 3 C, S. 376. 1934. — HAMPERL: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie von RIBBERT. Berlin 1944. — HANSER: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1, S. 148 u. 230. 1930. — HEINEMANN: Beitr. path. Anat. **98**, 545 (1936); **99**, 1 (1937). — HEINLEIN: Virchows Arch. **296**, 448 (1936). — HEINRICHSDORFF: Beitr. path. Anat. **58**, 635 (1914). — HERING: Pathologische Physiologie, Bd. I, S. 70. Leipzig 1921. — HERXHEIMER: Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 348. — Grundriß der pathologischen Anatomie. München 1927. — HESS, OTTO: Habil.schr. Marburg 1902. — Klin. Wschr. **1922**, 2409. — HESS, W. R.: Erg. inn. Med. **23**, 1 (1923). — HESSE: Beitr. path. Anat. **107**, 173 (1942). — HUECK: Morphologische Pathologie. Leipzig 1937. — JAFFÉ: Frankf. Z. Path. **24**, 241 (1921). — Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin 1931. — KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie Berlin 1931. — KIKUCHI: Beitr. path. Anat. **94**, 581 (1934). — KLINK: Z. exper. Med. **67**, 219 (1929). — KLOOS: Virchows Arch. **311**, 92 (1943). — KRÖNIG: Virchows Arch. **110**, 502 (1887). — KROGH: Anatomie und Physiologie der Kapillaren, Berlin 1924. — LAIRD: Virchows Arch. **291**, 440 (1933). — LETTERER: Verh. dtsch. path. Ges. **1934**, 254. — LIEBEGOTT: Unveröffentlicht. Zit. nach MÜLLER, ROTTER, CAROW u. KLOOS. — LOEFFLER: Virchows Arch. **269**, 771 (1928). — LOEFFLER u. NORDMANN: Virchows Arch. **257**, 119 (1925). — LOEWY: Virchows Arch. **294**, 702 (1935). — LOUROS u. SCHMECHEL: Arch. Gynäk. **129**, 1060 (1927). — LUBARSCH: In ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 561. 1928. — LUFT: Beitr. path. Anat. **99**, 351 (1937). — LÜTHY: Virchows Arch. **254**, 849 (1925). — MALLORY: Zit. nach HEINRICHSDORFF und LÜTHY. — MAUTNER u. PICK: Münch. med. Wschr. **1915**, 1141. — Arch. exper. Path. (D.) **97**, 306 (1923); **142**, 271 (1929). — MEYER, W. W.: Virchows Arch. **314**, 62 (1947). — MEYTHALER: Pathologische Physiologie der chirurgischen Erkrankungen, Bd. I, S. 194. Berlin 1938. — MÜLLER u. ROTTER: Beitr. path. Anat. **107**, 156 (1942). — MÜLLER, ROTTER, CAROW u. KLOOS: Beitr. path. Anat. **108**, 551 (1943). — NISSEN: Beitr. path. Anat. **78**, 430 (1927). — OGATA: Beitr. path. Anat. **55**, 236 (1913). — OPIE: Zit. nach HEINRICHSDORFF. — ORTH: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1887. — PENKERT: Virchows Arch. **169**, 337 (1902). — PETER: Verh. dtsch. path. Ges. **1936**, 245. — PICHTOKA: Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — POPPER: Klin. Wschr. **1931**, 2129. — PRATT: Beitr. path. Anat. **78**, 544 (1927). — RABL: Virchows Arch. **307**, 437 (1941). — RAUM: Arch. exper. Path. (D.) **29**, 353 (1892). — RIBBERT: Virchows Arch. **147** (1897). — Lehrbuch der speziellen Pathologie. Leipzig 1902. — RICKER: Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin 1924. — RÖSSLER: Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 17. — Berl. klin. Wschr. **1907**, 1165. — Jk. ärztl. Fortbild. **9**, 3 (1918). — In ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 318. 1928. — Virchows Arch. **291**, 1, 427 (1933). — S.ber. preuß. Akad. Wiss., Berl., Physik-chem. Kl. III, **1936**, 22. — Virchows Arch. **311**,

252 (1943). — ROSIN: Beitr. path. Anat. **76**, 153 (1927). — SALTYKOW: Verh. dtsch. path. Ges. **1903**, 104. — SCHANTZ: Virchows Arch. **188**, 98 (1907). — SCHEFFEN: Inaug.-Diss. Bonn 1897. — SCHNAPAUFF: Beitr. path. Anat. **79**, 781 (1928). — SCHÖNHOLZER: Beitr. path. Anat. **97**, 526 (1936). — SCHUBOTHE: Unveröffentlicht. Zit. nach MÜLLER, ROTTER, CAROW u. KLOOS. — SCHÜRMANN: Verh. dtsch. path. Ges. **1936**, 234. — SCHÜRMANN u. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SCHÜTZ, HELMUT: Arch. Gewerbeopath. **8**, 469 (1938). — SIEGMUND: Virchows Arch. **311**, 180 (1943). — SKRAMLIK, v. u. HÜNERMANN: Z. exper. Med. **11**, 349 (1920). — SPIELMEYER: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — STAEMMLER: Die Erfrierung. Leipzig 1944. — STARCK: Klin. Wschr. **1933**, 735. — Z. exper. Med. **93**, 600 (1934). — STAUB: Frankf. Z. Path. **35**, 124 (1927). — STEKKELMACHER: Beitr. path. Anat. **57**, 314 (1914). — STRAUB: Münch. med. Wschr. **1920**, 249. — TATZREITHER: Zit. nach TERBRÜGGEN. — TERBRÜGGEN: Beitr. path. Anat. **98**, 264 (1936). — Virchows Arch. **299**, 775 (1937). — Zbl. Path. **83**, 58 (1945). — THACHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 104 (1909). — TISCHNER: Virchows Arch. **175**, 90 (1904). — TRACHER: Erg. path. Anat. **17**, II. — TSCHERNOGOROFF u. POPOFF: Z. exper. Med. **97**, 761 (1936). — ULRICH: Frankf. Z. Path. **52**, 80 (1938). — VOGT: Arch. exper. Path. (D.) **190**, 406 (1938). — WEGELIN: Verh. dtsch. path. Ges. **1921**, 274. — ZALKA, v.: Z. exper. Med. **76**, 120 (1931). — ZIEGLER u. OBOLONSKY: Beitr. path. Anat. **2**, 291 (1888). — ZINCK: Klin. Wschr. **1940**, 78.