

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. R. RÖSSLE).

## Über die Leberveränderungen bei einer Essigsäure-Vergiftung und ihre Bedeutung für die zeitliche Bemessung von Leberregeneration und cirrhotischer Narbenbildung.

Von

Dr. H. GERHARTZ,  
Assistent am Institut.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. März 1948.)

Vergiftungen mit konzentrierter Essigsäure (Essigessenz) kamen um die Jahrhundertwende häufig zur Beobachtung; sie waren meist Folge von Unglücksfällen. Strenge gesetzliche Bestimmungen dämmten die rasch angewachsene Zahl der Todesfälle bald ein; seitdem weisen die Statistiken nur noch selten derartige Vergiftungen auf.

Das klinische und morphologische Bild der Essigsäurevergiftung ist durch zahlreiche Arbeiten aus jener Zeit, insbesondere durch die Zusammenfassungen von SCHÄFFER, FRANZ, MARX und SCHIBKOW eingehend beleuchtet und weitgehend geklärt worden; es soll hier nicht wiederholt werden. Kurz ergibt sich folgendes:

Die Vergiftung kann vom Verdauungskanal aus, durch Injektion, durch Aspiration, wie auch von der Haut aus erfolgen und den Tod schon in wenigen Tagen herbeiführen. Die Wirkung der Essigsäure ist eine zweifache:

Einmal eine *ätzen*, indem sie durch Eiweißkoagulation und besondere lipoidlösliche Eigenschaften rasch tiefgreifende Veränderungen an den Geweben setzt, zum andern eine *hämolytische*, indem sie nach Diffusion durch die Gefäßwänden eine direkte Schädigung des Blutes hervorruft. Im Vordergrund steht dabei eine schwere Schädigung der Erythrocyten auf Grund der hohen Affinität der Essigsäure zu deren Lipoidhülle. Die Erythrocyten schrumpfen, blassen ab und werden schließlich gänzlich zerstört.

In den Gefäßen kommt es zu ausgedehnten *Thrombosierungen*, sowie zur Braunfärbung des unmittelbar berührten Blutes. Das flüssige Blut wird lackfarben und enthält spektroskopisch nachweisbares Hämoglobin.

Die starke Erythrolyse führt über eine *Hämatinämie* zum echten hämolytischen (anhepatischen) *Icterus* („Hämatinikterus“, nicht „Bilirubinikterus“). In schneller Folge stellen sich Veränderungen an

der Milz durch Hämoglobinimbibition, an den Nieren durch Hämoglobincylinder und -infarzierungen mit Epithelnekrosen sowie eine *Hämoglobinurie* ein. Durch Säurewirkung kommt es zum Alkali-entzug des Blutes und damit zu allgemeiner Acidität; die Verätzung des Magen-Darmtraktes führt zu starkem Blutverlust; Viskositätsveränderungen des Blutes bedingen Zirkulationsstörungen und Erschwerung der Herztätigkeit; die Blutungszeit wird verlängert.

Infolge der Einwirkung von Essigsäuredämpfen oder Säureaspiration finden sich fast stets Schädigungen des Respirationstraktes, auch dann, wenn die Veränderungen im Verdauungskanal auffallend gering geblieben sind. In über der Hälfte der tödlichen Vergiftungen kommt es zu *hämorrhagischen Pneumonien*. Bei Tieren ist bereits die Einatmung verdampfender Essigsäure tödlich.

So können die verschiedensten Störungen schließlich den Tod herbeiführen. Unser Fall einer tödlichen Vergiftung reiht sich diesen Befunden zwanglos ein. Was ihn besonders hervorzuheben rechtfertigt, sind eigenartige Veränderungen an Leber und Milz in Gestalt umschriebener, infarktähnlicher anämischer Nekrosen im Gefolge ausgedehnter Gefäßthrombosierungen, wobei es in der Leber zu beginnenden reparativen und cirrhoseartigen Reaktionen gekommen war. Die Ergebnisse der Tierexperimente mit Essigsäure zur Erzeugung von Lebercirrhose sind sehr widersprechend; unserem Fall kommt hier besondere Bedeutung zu als einer Art Experiment am Menschen, das klinisch und pathologisch-anatomisch genau zu registrieren war:

41jähriger Bufettier, der vor 1 Jahr in sehr elendem Zustand und auf Krücken wegen einer Beinverletzung aus russischer Kriegsgefangenschaft zurückgekehrt war. Er hatte wegen Typhus abdominalis 7 Wochen stationär gelegen; trotz anfänglicher guter Erholung kam es bei Alkohol- und Nikotinabusus langsam zu zunehmendem Kräfteverfall. Am Tage nach der Entlassung trank Patient in selbstmörderischer Absicht 200 cm<sup>3</sup> einer 60%igen Essigsäurelösung. Sofort setzte schwere Übelkeit mit Schmerzen im Oberbauch und blutigem Erbrechen ein; 6 Stunden später waren Stuhl und Urin blutig. Der hinzugezogene Arzt vermutete zunächst ein blutendes Magengeschwür. Erst nach 30 Stunden erfolgte wegen zunehmender Schmerzen die Einweisung in ein Krankenhaus.

Bei der Aufnahme fanden sich kleine verschorfte Wunden am Mundwinkel und den hinteren Zungenteilen. Zu quälenden Schmerzen gesellte sich allmählich brennendes Durstgefühl. Beim mehrmaligen Versuch, eine Nährsonde anzulegen, zeigte sich stets bei 20—25 cm ein Stop. Der Kreislauf verlangte dauernde Stützung. Nach 2 Tagen hatte der Brechreiz nachgelassen, aber der brennende Durst trotz Traubenzucker- und Kochsalzinfusionen zugenommen. Die Temperatur lag über 38°, der Puls war anhaltend hoch um 100—130. Blutsenkungsreaktion 9/25. Im Harn fanden sich Spuren von Eiweiß, im Sediment neben reichlich Leukocyten einige Erythrocyten; Urobilin, Uribilinogen und Bilirubin normal.

Nach 5 Tagen erfolgte Verlegung auf die laryngologische Klinik der Charité. Im Vordergrund der Erkrankung stand nun ganz der sehr hochgradig beeinträchtigte Kreislauf. Die Haut war ausgesprochen blaß; Patient konnte nicht sprechen und war stark kurzatmig; sein Zustand ähnelte dem im Koma. Der Puls

war fadenförmig und lag um 160, die Temperaturen reichten fast an 40° C. Die gesamte Schleimhaut von Mund, Gaumen und Gaumensegel, sowie der Nase war hochgradig eingetrocknet und mit harten Krusten belegt. Der Versuch, Patienten selbständig schlucken zu lassen, gelang unter beträchtlichen Beschwerden. Am nächsten Tag wurden Mund- und Nasenhöhle von Borken gereinigt und mit Borglycerin ausgepinselt. Das Anlegen eines Nährschlauches gelang jetzt ohne Mühe. Herz- und Kreislaufunterstützung wie Infusionen blieben jedoch nur von vorübergehendem Erfolg; Patient starb am 8. Tage nach der Vergiftung.

*Sektionsbefund.* Starker Schwund der Fettpolster. Deutlich ausgeprägte Totenstarre. Auffallend blasse, aber nicht ikterische Haut, doch gelbliche Skleren. Um Mund- und Nasenöffnung ausgedehnte grau-schwarze Borken; Zahnfleisch, Mundschleimhaut und Zunge mit schmutziggrauem bis bräunlichem Schorf bedeckt. Rachen stark gerötet; Larynx und Epiglottis massig ödematös geschwollen. Speiseröhre deutlich erweitert, ihre Schleimhaut fleckig bis streifig mit grau- bis rotbraunem, mattem Schorf belegt, besonders in den unteren Abschnitten; stellenweise fehlt die Schleimhaut ganz. Magen stark kontrahiert; Serosa schiefergrau bis schwarz, matt glänzend; die Wandung geschwollen, starr und trocken. Im Magen nur wenig dickflüssiger, rotbrauner und teerartiger Inhalt von kennzeichnend aromatisch saurem Geruch. Schleimhaut breit und wulstartig gefaltet, ungleichmäßig braun- bis düster schwarzbraun-rot verfärbt; sie ist im Pylorusmagen ausgedehnt nektrotisch, mürbe, blutig durchtränkt und läßt sich von der Unterlage breit abheben; in der Cardia zeigt sie sich besser erhalten, unregelmäßig gehöckert, graubraun. Der stark kontrahierte Pylorus trennt sich scharf gegen das Duodenum ab, dessen Schleimhaut nur auffallend geringe, kleinfleckige Blutungen aufweist.

Großes Netz schmutzig gelb-braun verfärbt, sein Fettgewebe weitgehend geschwunden. Die Venen der Magenwand und der anliegenden Teile des Netzes und Gekröses auffallend weit, stark hervortretend und prall mit rotbraunen bis schwärzlichen, geronnenen und feingeriffelten Blutmassen ausgefüllt. Die untere Hohlvene und die unteren Abschnitte der Milzvene enthalten flüssiges, lackfarbened Blut.

Im oberen Teil der Milzvene bis hinauf in die feineren Äste zart geriffelte und der Wand teils anklebende, teils festanhaftende, dunkelrotbraune, stellenweise weißlich gefleckte Blutpfropfe, die die Lichtung vollständig verlegen. Milz gering vergrößert, an der Oberfläche wie auf dem Schnitt landkartenartig, teils gelb-grau, teils düster blau-rot gefleckt; Pulpa mäßig gelockert und abstreifbar.

Leber gering vergrößert; Oberfläche glatt; durch die Kapsel des linken wie rechten Lappens schimmern einzelne, bis fünfmarkstückgroße, umschriebene, unregelmäßig fleckige Parenchymteile in hell-gelblicher bis blaß-bräunlicher Farbe; auf dem Anschnitt erstrecken sie sich keilartig und infarktähnlich gegen den Hilus und heben sich durch eine mattgelblich-graue, lehmige Farbe und stark verwischte Läppchenzeichnung vom übrigen mehr rötlichen, etwas trübgelänzenden, blut- und saftreichen Parenchym deutlich ab. Die zugehörigen kleinen Pfortaderäste sind durch dunkelbräunliche, mürbe Thromben verschlossen, die sich stellenweise bis in mittelgroße Äste hinein verfolgen lassen; das Hauptrohr der Pfortader enthält nur flüssiges Blut. Weder hier noch an den Venen, Arterien oder Gallenwegen sind mit bloßem Auge krankhafte Veränderungen erkennbar.

Beide Nieren mäßig geschwollen, feucht glänzend, blutreich; Rinde blaß-bräunlich und leicht getrübt; Pyramiden düsterrot mit geringer radiärer braunschwarzer Strichelung.

Die Schleimhaut der Harnblase zeigt inmitten einer umschriebenen, hochgradigen Rötung einen schmutzig-grauen Defekt.

Dick- und Dünndarmserosa fleckig violettgrau verfärbt. Dickdarm sehr weit, die Wandung seiner oberen Abschnitte ödematös geschwollen, fleckig-düsterrot; seine Schleimhaut ausgedehnt defekt und von graurottem Schorf bedeckt. Die Schleimhaut des unteren Ileums hochgradig gerötet, die PEYERSchen Plaques geschwollen und streifenartig graurot imbibiert.

Trachea und Bronchien enthalten reichlich zähen, bräunlich-rötlichen Schleim; ihre Schleimhaut etwas geschwollen und gleichmäßig stark gerötet. Beide Lungenunterlappen groß und schwer und von unregelmäßigen, stellenweise flächenhaften, rotgrauen und feingekörnten pneumonischen Herden durchsetzt. Pleura pulmonalis über beide Unterlappen, besonders rechts, matt und mit frischen fibrinösen Auflagerungen versehen.

*Sektionsdiagnose* (36/47): Verätzung des Magens durch Essigsäurevergiftung. Hochgradige, hämorrhagisch nekrotisierende Gastritis. Mäßige Schorfbildung mit oberflächlicher Geschwürsbildung sowie Erweiterung der Speiseröhre. Thrombose der V. lienalis mit hierdurch bedingter infarktähnlicher Nekrose in der Milz; Thrombose von Pfortaderästen mit Lebernekrosen; Thrombosen von Netz, Magen- und Gekrösevenen. Ausgedehnte hämorrhagische Enteritis; hochgradige verschorfende Colitis. Pharyngitis. Starke Tracheobronchitis. Fleckige croupöse Pneumonie beider Lungenunterlappen, im rechten konfluierend; beiderseitige trockene Pleuritis; hämorrhagisches Ödem der übrigen Lungenlappen. Umschriebene Nekrose der Harnblasenschleimhaut. Cyanose und Trübung der Nieren. Dilatation des rechten Herzens; braune Degeneration des Myokards. Geringe Narbenbildung der Aortenwurzel; Fibrosis testis. Chronische Tonsillitis. Ödem der Hirnhäute; Blutungen in der Leptomeninge. Länge 176 cm, Gewicht 51 kg, Leber 1990 g, Milz 210 g.

*Mikroskopischer Befund. 1. Leber.* Der Schnitt durch einen der infarktartigen Leberbezirke zeigt peripher von thrombotisch verschlossenen, kleineren Pfortaderästen unscharf begrenzte, fleckig-wolkige Parenchymnekrosen in landkartenartig gruppierten Herden. Sie sind von der Leberoberfläche durch einen wechselnd breiten Saum erhaltenen Parenchyms getrennt (Abb. 1). Wo sie sich der Leberkapsel zungenartig nähern, ist diese kernreicher und narbig eingezogen.

Die Blutpfropfe der Pfortaderäste verschließen die Gefäßlichtung vollständig und zeigen eine Schichtung von Erythrocyten, Fibrin mit Thrombocyten und zelligen Elementen gegeneinander, was auf ihre allmähliche Entstehung nach vorangegangener Stase schließen läßt. An einzelnen Stellen ist die Gefäßintima aufgelockert und vom Endothel entkleidet; bindegewebige Zellelemente beginnen hier die Organisation des Thrombus. Arterien- und Lebervenen sind durchweg frei von pathologischen Veränderungen; die gröberen Gallenwege enthalten in ihren äußeren Wandschichten stellenweise geringe herdförmige Rundzelleninfiltrationen.

Die wolkigen, von erhaltenen Parenchymteilen untermischten *Gewebsnekrosen* bestehen aus mosaikartig zusammengewürfelten und engangrenzenden, gegeneinander abgekanteten, kernlosen Leberzellschollen (Abb. 2), deren Zellmembran oft starke Schädigungen aufweist; ihr Protoplasma ist blaß eosinophil, verwaschen feingekörnt, kaum transparent und durchsetzt von einzelnen nicht sudanophilen blasigen Vacuolen. Viele Schollen zeigen eine wechselnd starke, diffuse gallige Durchtränkung, manche ein feinkörniges, gelb-bräunliches Zerfallspigment. Die Läppchenstruktur wird nur noch durch das durchweg gut erhaltene Gitterfasergestell dargestellt, das die einzelnen Zellschollen als feines, durch Azan kräftig blau gefärbtes Netzwerk umspinnt; es erscheint gegenüber dem in gesunden Leberläppchen eher vermehrt und vergrößert und ist besonders deutlich um die blutleeren Zentralvenen, die mit ihren verdickten und aufgelockerten Gefäßwandungen wie isoliert im Gewebe zu liegen scheinen (Abb. 1).

Von einer Capillaranordnung ist nichts mehr zu erkennen; nur hier und da durchziehen kleine, einzeln stehende und schwach blutgefüllte Capillaren das untergegangene Parenchym. Die meisten Capillaren sind kollabiert und täuschen so eine Vermehrung des Gittergerüstes vor. Demgegenüber sind die Capillarendothelien überall deutlich, ja sie scheinen stellenweise vermehrt und werden nur dort selten, wo eine stärkere Verwischung der Leberzellgrenzen die fortgeschrittene Nekrose anzeigt. Hier und da umschließen sie mit langen, flügelartigen

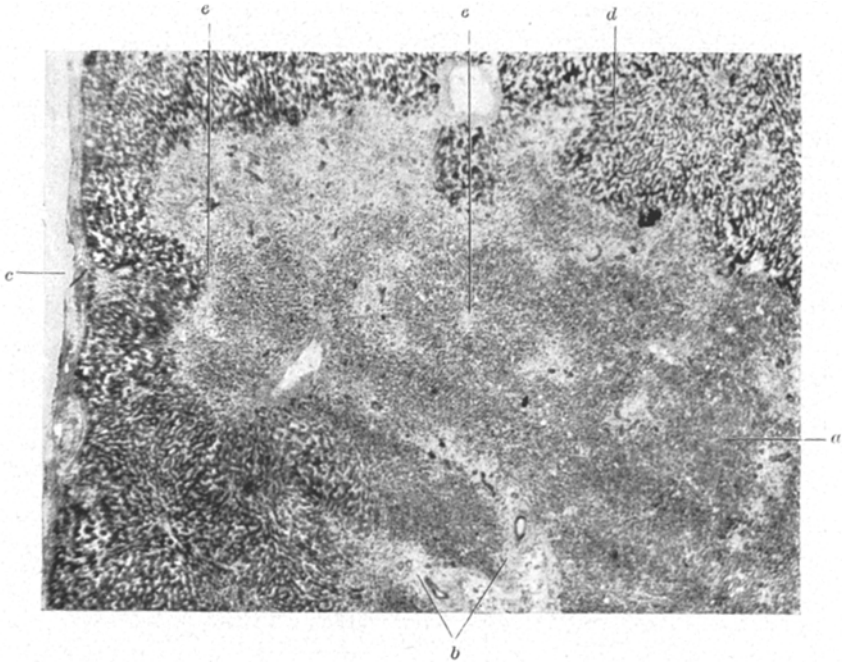


Abb. 1. Teilübersichtsbild. Fleckige Nekrosen des Lebergewebes (a) mit noch teilweise erhaltener Gewebsstruktur und Verbreiterung des Interstitiums (b). Geringe narbige Einziehungen der Leberkapsel (c). Starke Erweiterung der benachbarten intralobulären Capillaren (d). Zentralvenen (e). Häm.-Eosin. Lupenvergrößerung.

Fortsätzen kleine Fragmente von nekrotischen Leberepithelien; andere sind spindelig ausgezogen nach Art der Fibrocyten und haben intraacinar mit der Bildung eines zarten, kollagenen Fibrillennetzes begonnen, ohne daß ein Zusammenhang mit dem periportal Bindegewebe besteht. Ihr Zelleib ist meist deutlich geschwollen und vollgepfropft mit feinen, gelblichen, nur teilweise eisenhaltigen Pigmentkörnern. Deutlicher noch als der Leib ist zuweilen der Kern geschwollen. Durch Abrundung der Kernpole nimmt er eine mehr längs-ovale Form an und zeigt feine, mehr randständige Chromatinstrukturen. So erinnern diese Zellen nur noch zum kleineren Teil an Endothelien und lassen sich von Fibroblasten kaum noch unterscheiden.

Die Nekrose der Leberzellen ist nicht an die Läppchenstruktur gebunden; sie hat die Leberläppchen in wechselnder und unregelmäßiger Ausdehnung ergriffen. Viele sind in schwankender Breite sektorartig, andere tangential befallen, manche vor oder hinter der Zentralvene glatt halbiert; wieder von anderen finden sich nur noch einzelne Balkenteile (Abb. 2 und 3). Alleinige Nekrosen um Zentral-

venen oder erhaltene Leberzellen in ringartiger Anordnung um GLISSONSCHE Felder sind nirgends nachweisbar; alle Untergänge zeigen breite Verbindung zur Läppchenperipherie. Der Ausgangspunkt der Gewebsschädigung ist daher in den periportaln Feldern zu suchen.

Der Übergang zwischen nekrotischem und erhaltenem Leberepithel ist nur stellenweise verhältnismäßig scharf. Eine oft nur einreihige Schicht kollabierter

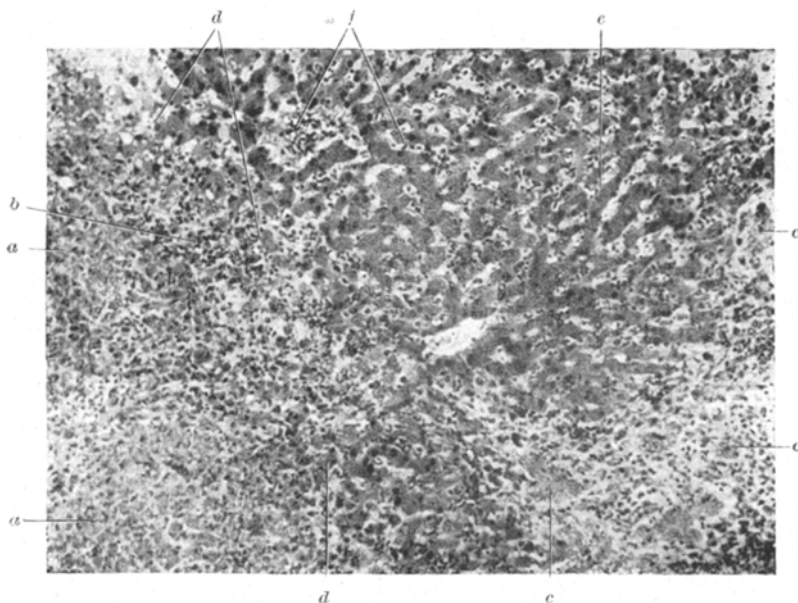


Abb. 2. Grenzgebiet zwischen Nekrose und erhaltenem Leberparenchym. Wucherung der KUPFFERSchen Sternzellen im Bereich der Nekrosen (a). Unregelmäßige, vorwiegend periphere Zerstörung angrenzender Leberläppchen. Resorptive und proliferative Entzündung im Bereich der Grenzscheide mit Wucherung des Mesenchyms (b) und der Gallengänge (c), sowie starker rundzelliger Infiltration vor den dissoziierten Ausläufern der Leberzellbalken (d). Atrophie der erhaltenen Leberzellen (e) mit Erweiterung der Capillaren; Vermehrung der kernhaltigen Blutzellen innerhalb der Capillaren und Zentralvenen (f); starke Retikuloendothelreaktion. Häm.-Eosin. 320fach.

und nekrotischer Leberzellen mit grobtropfigen Fetteinlagerungen im Protoplasma, trüber Körnelung und vacuoliger Degeneration, sowie pyknotischen Kernen, trennt die beiden Schichten und ist bandartig durchsetzt von dichtgelegenen, stark pigmentbeladenen, fibroblastenähnlichen Zellen (Abb. 3).

Meist aber läuft das erhaltene Leberparenchym allmählich in die Nekrosen aus (Abb. 2). Die Leberzellbalken verschmälern sich zunehmend, das Zellplasma, zunächst stärker eosinophil, blaßt ab; die Kerne werden kleiner, ihr Chromatingerüst verdichtet sich. Das pericelluläre Gitterfasergestüt tritt deutlicher hervor, splittert sich auf und verliert sich unter Aufgabe des Balkchengefüges zu einem zunehmend feinmaschigen Netz, in dem wie aufgehängt anfänglich noch Leberzellkerne mit spärlichem, blaßgrauem, oft vacuoligem und zipfelig ausgezogenem Plasmaleib erkennbar sind (Abb. 4). In den Maschen des Netzes haben sich die der Verschmälerung der Zellbalken entsprechend verbreiterten intralobulären Capillaren seenartig ausgedehnt und mit Erythrocyten aufgefüllt. Dabei ist es stellenweise zu Einrissen der Capillarwand mit Extravasaten gekommen.

Dementsprechend tragen die stark gewucherten Capillarendothelien reichlich eisenhaltiges Pigment, und das ist zuweilen das einzige Hilfsmittel, sie von den atrophischen Leberepithelien zu unterscheiden.

Aber nicht alle randständigen Leberepithelien gehen zugrunde. Viele zeigen deutlich den Versuch zur *Regeneration*. So liegen vor den manchmal plump und kolbenartig aufgetriebenen, stärker gewundenen Ausläufern der Leberzellbalken

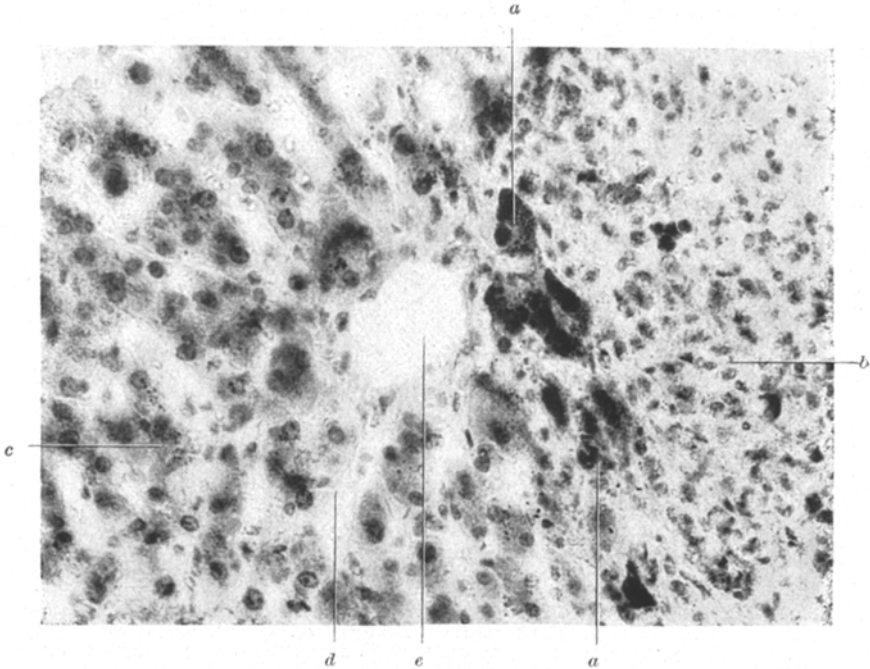


Abb. 3. Zentrum eines Leberläppchens mit teilweise, das Läppchen dicht vor der Zentralvene quer halbierendem Parenchymuntergang. Atrophie, Nekrobiose und grobtropfige Verfettung der Leberzellen im Grenzgebiet (a). Starke, ungeordnete Wucherung der Capillarendothelien im Bereich der ausgefallenen Parenchymzellen (b), Dissoziation und feintropfige Verfettung der erhaltenen Leberzellbalken (c) mit Erweiterung der intralobulären Capillaren (d) und der Zentralvene (e). Sudan. 400fach.

(Abb. 5) abgeschnürte Gruppen von Leberzellen oder einzeln verstreut abgerundete Leberepithelien, deren Plasmaleib sich stark aufgetrieben, aber gleichmäßig feinkörnig und tief eosinophil darstellt und galliges Pigment gebildet hat. Ihre Zellgrenzen sind scharf gezeichnet, die Kerne klar und durchweg vergrößert, zuweilen riesenartig geschwollen und dann vacuolig gebläht. Häufig finden sich auch mehrere Kerne in einem gemeinsamen Plasmaleib als Zeichen amitotischer Zellteilung. Mitotische Kernfiguren dagegen sind selten.

Die intralobulären Capillaren der den Nekrosen benachbarten Leberläppchen finden sich noch weit im Gesunden stark erweitert. Sie enthalten auffallend wenig Erythrocyten, und diese zeigen häufig Anisocytose und Anisochromie; sie sind jedoch reichlich von wolkigen feinkörnigen Eiweißmassen angefüllt, oft in Form cylinderartiger Ausgüsse. Zwischendurch eingestreut liegen zahlreiche kernhaltige Zellelemente, die sich nur zum Teil als Blutzellen, meist Leucocyten, deuten lassen; zu einem großen Teil handelt es sich um gewucherte, abgerundete

und desquamierter Capillarendothelien im Sinne einer *Endothelproliferation* (Abb. 2). Die Capillarwände sind aufgelockert und stellenweise abgehoben, ihre Fibrillen oft unscharf konturiert. Pericapillär finden sich vereinzelt lymphocytenartige oder fibroblastenähnliche Zellelemente, sowie schleierartige homogene Plasmaschlieren.

Die periportalten Felder sind stark verbreitert und verbinden sich mit den zwischen und vor den kollabierten Läppchenausläufern gelegenen, zarten Endothelproliferationen zu einer die Nekrosen mantelartig einhüllenden, in seiner

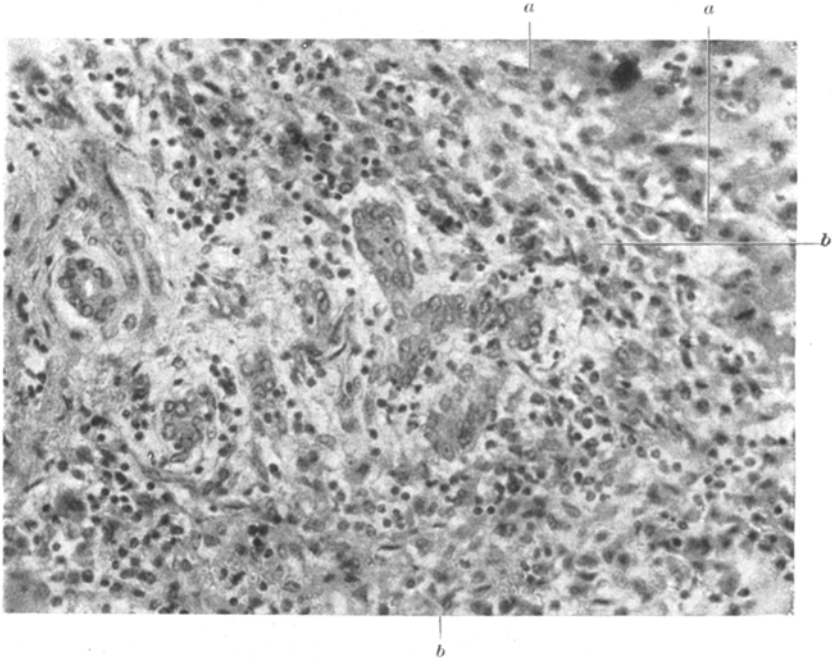


Abb. 4. Starke Wucherung des gering rundzellig infiltrierten Mesenchyms mit Verdichtung des Fasergerüsts. Gallengangswucherungen. Kollaps von Leberzellbalken (a) mit netzartiger Proliferation der Capillarendothelien und des Gitterfasergerüsts (b). Häm.-Eosin. 400fach.

Breite wechselnden, bindegewebigen *Organisationszone*. Diese besteht größtenteils aus fibroblastenartigen, weniger aus histiocytären Zellen, die mit einem meist eisenhaltigen Pigment vollbeladen sind und zeigt eine dichte Untermischung mit polymorphkernigen Leukocyten, Lymphocyten und besonders reichlich mit Plasmazellen. Zwischen den Zellen liegt ein dichtes Netz feinfibrillären Bindegewebes, das mit dem Gitterfasernetz der erhaltenen wie nekrotischen Leberteile kontinuierlich zusammenhängt und sich mit Azan kräftig blau färbt (Abb. 4). Es entspricht nur zum Teil kollabierten und aufgesplitterten Gitterfasernetzen von Leberläppchen; größtenteils handelt es sich um junges kollagenes Fasergewebe. Eine dichte Durchsetzung mit zahlreichen, meist neugesproßten Capillaren vervollständigt das Bild zu dem eines typischen Granulationsgewebes.

Unter dem Druck dieses neugebildeten Gewebes zeigen einzelne angrenzende Leberläppchen Verschmälerung und parallele Schichtung von Leberzellbalken. Im Verein mit der oft randständigen Lagerung der Zentralvenen in partiell



geschädigten Leberläppchen und der angedeuteten intralobulären Bindegewebsvermehrung kommt es bereits zur Bildung von *Pseudolobuli*.

Die Endaufzweigungen der *Pfortader* in den GLISSONschen Feldern sind stark seenartig erweitert und vorwiegend mit Rundzellen, meist polymorphkernigen Leukocyten, sowie wenigen fibroblastenähnlichen Zellen prall ausgefüllt.

Die *Gallengänge* im Gebiet der periportalen Felder zeigen ausgedehnte Wucherungen. Sie tun dies meist in Gestalt kleiner, lichtungsloser, in Doppelreihen

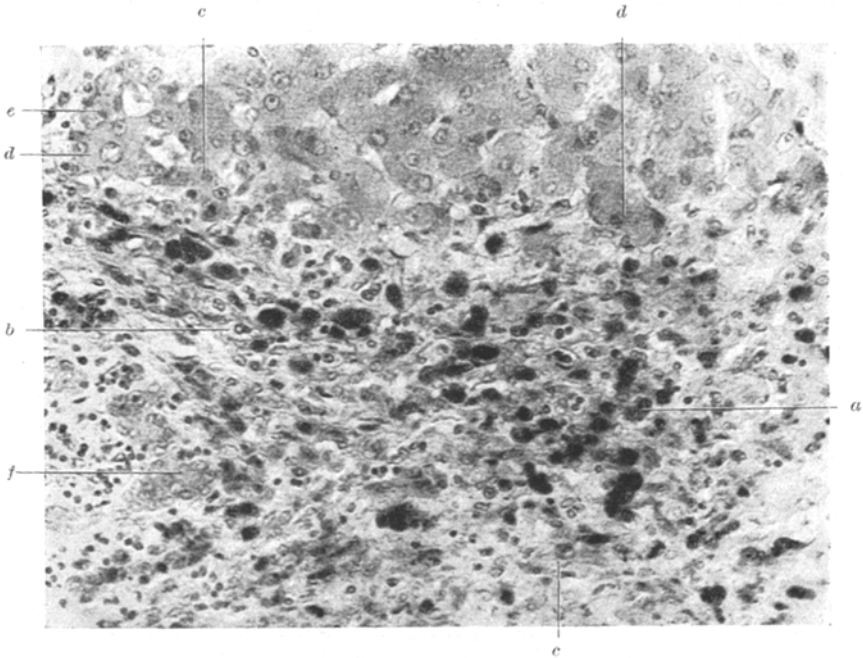


Abb. 5. Verbreitertes periportales Feld aus dem Bereich der Proliferationszone mit Wucherungen der Mesenchymzellen, Phagocytose von eisenhaltigem Pigment (a) und reichlichen Neussprossungen von Capillaren (b). Vermehrung des faserigen Bindegewebes. Atrophien (c) und Regenerate (d) der angrenzenden Leberzellen, darunter auch ringartige Wucherungen (e). Gallengangswucherungen (f). Berliner Blau-Kernechtrot. 400fach.

kettenartig angeordneter, längs- oder quergetroffener Epithelschläuche mit Neigung zu einer Ordnung um ein rundliches oder ovales Lumen. Hierbei umschließen sie häufig Kerntrümmer, polymorphkernige Leukocyten, sowie körniges Pigment. Vielerorts umschwärmen die als kleine, längliche Zellgruppen die Ausläufer der Leberzellbalken oder dringen sogar zwischen die kolbenartig hypertrophierten Balkenenden.

Noch weit abseits der Nekrosen zeigt das Leberparenchym eine deutliche Verschmälerung der Leberzellbalken; die Zentralvenen und angrenzenden Capillaren sind durchweg etwas weit und stark mit Erythrocyten gefüllt. Zentralgelegene Leberzellen enthalten reichlich braunes Abnutzungspigment und in geringer Menge auch feinste bis gröbere Fett-Tröpfchen. Auch die periportalen Felder lassen hier noch deutliche Wucherungen und starke rundzellige Infiltrationen erkennen. Die kleinen Äste der *Pfortader* sind weit und mit kernhaltigen

Blutkörperchen reichlich angefüllt, die der Leberarterien zeigen geringe herdförmige adventitielle Infiltrate. Gallenwege sind reichlich gewuchert.

2. *Hilus lienalis*. Inmitten regelrechten Fettgewebes sind mehrere größere Venen quer getroffen, deren Lichtung durch frische, dunkelrotbraune Thromben vollständig verlegt ist. Intima rings intakt; im adventitiellen Gewebe liegen — verstreut oder in Haufen beisammen — lymphocytäre Elemente. Arterien o. B.

3. *Niere*. Glomeruli regelrecht. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen zeigen in starkem Maße Veränderungen im Sinne einer trüben Schwellung und

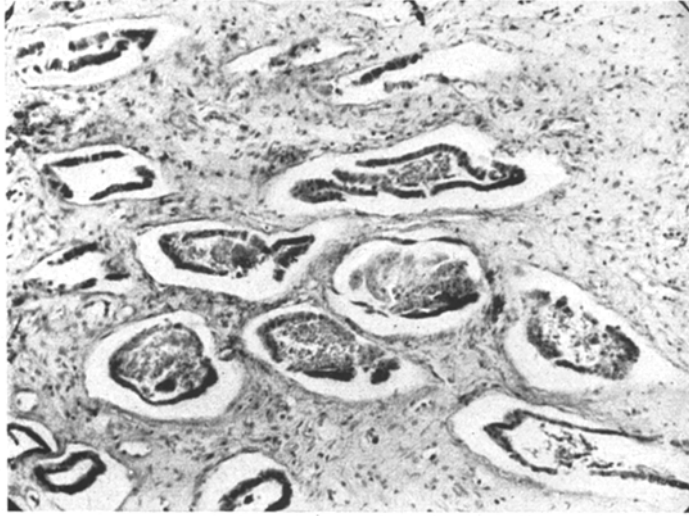


Abb. 6. Querschnitt durch die langen HENLESchen Schleifen einer Nierenpapille. Cylinderartige Ausgüsse und Erweiterungen der Harnkanälchen durch Hämoglobin (Hämoglobinurie). Ödem des Interstitiums. Lepehne. 320fach.

enthalten stellenweise feintropfige Fetteinlagerungen; ihre Kerne sind oft nekrobiotisch. An den Schleifen, Schaltstücken und Sammelröhren ist die Epithelschädigung wesentlich geringer. Einzelne Epithelien der Hauptstücke wie auch abgeschilferte, kernlose Epithelien enthalten manchmal rotbräunliche, körnige Plasmacinschlüsse. In der Lichtung von Schleifen, Schaltstücken und besonders von Sammelröhren sind Ballen gröberer, hellbräunlicher Granula gelegen, häufig untermengt von Epithelleichen und dann nach Art cylindrischer Ausgüsse (Abb. 6). Sie färben sich nach LEPEHNE dunkelbräunlich, ähnlich dem Blut, und mit Kresylviolett schwach-grünlich. Durch Erweiterung derartiger Harnkanälchen und Abplattung ihrer Epithelien täuschen sie zuweilen blutgefüllte Gefäße vor. Auch die benachbarten Epithelien selbst tragen häufig feine körnige, schwarzbräunliche Protoplasmacinschlüsse. Im Bereich der Markpapillen lassen sich im Interstitium mit Berliner Blau ganz vereinzelt tiefblaue Granula nachweisen. Einzelne Schleifen enthalten auch vereinzelt Granulocyten. Das Gefäßsystem zeigt eine starke Blutstauung.

Der Übertritt der Essigsäure in den Kreislauf erfolgt hauptsächlich im Magen. Ein Krampf des Pylorus hindert die Essigsäure am weiteren Vordringen und verursacht ein längeres Verweilen. Die

Stärke der Durchätzung der Magenwand und damit die Stärke der Vergiftung steht in direkter Abhängigkeit zur Menge und Konzentration der zugeführten Lösung, sowie zum momentanen Füllungszustand des Magens. MITSCHLING sah eine vollständige Durchtränkung der Magenwand mit Diffusion von Essigsäure in die freie Bauchhöhle. Hierbei durchdringt die Essigsäure auch die Wand der Gefäße und untermischt sich mit dem zirkulierenden Blut. Die Erythrocyten agglutinieren und veranlassen so Zirkulationsstörungen. Die hinzutretende Hämolyse bedingt mit Hilfe frei werdender, gerinnungsfördernder Stoffe ausgedehnte Thrombosierungen der Gefäße und Capillaren, sowie eine allgemeine Hämoglobinämie. HEINE injizierte Hunden hochkonzentrierte Essigsäure in die Femoralvene und erzielte ausgedehnte dunkle Thrombosen von der Injektionsstelle bis in die rechte Herzkammer. Die Verstopfung der Gefäße des Magens beschleunigt den Prozeß seiner Vernichtung. ESAU sah nach Essigsäurekompressen Nekrosen der Haut infolge von Capillarthrombosen auch an den Spitzen gesunder Finger.

Die Thrombosierung der Gefäße verläuft über eine Stase zu langsam, um eine erfolgreiche Abriegelung des Kreislaufs gegen die Einwirkungen der Essigsäure zu erzielen. Das periphere Blut wird sehr bald mit freiem Hämoglobin überschwemmt. Wir sehen bereits 6 Stunden nach der Vergiftung „blutigen“ Harn (Hämoglobinurie). Sicherlich ist auch mit dem Auftreten von Essigsäure im peripheren Blut zu rechnen, wie der von vielen Autoren betonte eigenartige Geruch der Organe vermuten läßt. Hierfür sprechen in unserem Fall auch Art und Frische der Lungenaffektion, die neben der Aspiration von Säuredämpfen hämatogene Ursachen anzunehmen zwingen. Nach VINCENZO wird Essigsäure unter anderem durch die Bronchialschleimhaut ausgeschieden. Demgegenüber sind hämorrhagische Pneumonien bei andersartigen Hämoglobinämien nirgends besonders erwähnt. BOIX beobachtete bei Kaninchen nach peroraler Zufuhr Krystallisationen von Büscheln der Essigsäure in den Venen der Leber. Ein schneller Abbau der Essigsäure im Blut erscheint unwahrscheinlich, da diese auch als normales Zersetzungsprodukt im Blut und Harn auftritt, schwer oxyabel und relativ schwer verbrennlich ist.

Die Gefäßthrombosen finden sich in den gesamten venösen Abflußbahnen des Magens, sowie in deren nächstem Einmündungsgebiet, die obere Milzvene (V. gastroepiploica sin. und Vv. gastricae breves) und die untere Pfortader (V. gastroepiploica dextra und V. coronaria ventriculi).

Die Auswahl der von der Thrombose befallenen Gefäßbezirke in der Leber und damit das Fleckige der Nekrosen steht in Abhängigkeit von den besonderen Strömungsrichtungen der innerhalb des Pfort-

aderstromes geschieden verlaufenden Blutsäulen der Zuflüsse, sowie von dem Umstand, daß die Leber immer nur mosaikartig in Funktion steht.

Kreislaufstörungen der Leber allein bleiben ohne Folgen für das Parenchym. Bei trunkulärer Pfortaderverstopfung übernimmt die Arteria hepatica in ausreichendem Maße die Versorgung. Andauernder Verschuß der Pfortader wirkt im Sinne einer Inaktivitätsatrophie, wie dies die Experimente von REDDINGIUS beweisen, und verursacht unregelmäßige Bindegewebsbildung, manchmal beträchtliche Sklerose, aber mehr nach Art der Atrophie als der Cirrhose.

SCHULZ und MÜLLER beobachteten nach Pfortaderthrombose eine gleichmäßige Atrophie der Leber mit interstitieller Induration, aber ohne krankhafte Veränderungen an den Leberzellen. Das fibrilläre Gewebe war sehr zellreich und enthielt außer reichlich spindelförmigen Kernen und Rundzellen zahlreiche Gallengangswucherungen. Demgegenüber verzeichnen HELLER, JOANNOVICZ, KÖBRICH und VERSÉ Nekrosen des Parenchyms. GRUBER (II), BUDAY (II), LOEB (II), BRIE und JOSSELYN DE JONG sahen Nekrosen mit „leichter Cirrhose“. Aber weder JOANNOVICZ noch KRETZ gelang die Erzeugung einer Proliferation im periportal Bindegewebe, geschweige denn die Erzeugung cirrhotischer Veränderungen.

Infarktnekrosen der Leber entwickeln sich nur dann, wenn auch die feinsten Pfortaderverzweigungen jenseits der interlobulären arteriovenösen Anastomosen verlegt sind, bei „terminalen“ Pfortaderthrombosen, da hierbei auch der arterielle Zufluß gesperrt wird.

Die rein mechanische Natur dieser Nekrosen bewies RAESTRUP dadurch, daß er Meerschweinchen in die Pfortader korpuskuläre Gifte in erst nach geraumer Zeit lösbarer Kapselummüllung injizierte, so daß sich deren Wirkung sicher nicht sofort entfalten konnte; er erzielte eine Verstopfung zahlreicher Gefäße durch thrombotische Umhüllung der eingespritzten Fremdkörper und in deren Folge ausgedehnte Lebernekrosen. RIBBERT sah Nekrosen nach Injektion von die Blutgefäße verlegenden Substanzen wie Knochenöl und Agar-Agarlösung in die Pfortader. SCHMORL beschreibt multiple Nekrosen als Folge einer primären toxischen Thrombose der kleinsten Pfortaderverzweigungen bei der Puerperaleklampsie. Sicherlich beruhen auch die Nekrosen durch Immunsere zum Teil auf der Bildung hyaliner Thromben.

Lebernekrosen als Folge einer toxischen Schädigung des Parenchyms sind vielfach beobachtet und an Tieren experimentell durch Injektionen verschiedenartigster hochkonzentrierter Gifte wie Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Alkohol, Phosphor oder anderer Stoffe in die Pfortader oder Mesenterialvene erzeugt worden.

Als besondere Lebergifte haben sich alle Stoffe von schwerschädigender Wirkung auf das Blut erwiesen. Nach JAFFÉ sind durchweg alle Blutgifte auch als Lebergifte anzusprechen und zwar auf Grund ihrer schädigenden Wirkung auf die Erythrocyten. So erzielten JAFFÉ mit Hämoglobininlösungen, JOANNOVICZ, PEARCE und WOOLDRIGE mit hämolytischen Immunsere schwere Parenchymdenerationen. Eine toxische Parenchymschädigung nimmt FAHR auch für die Eklampsie an.

Mitteilungen über Leberveränderungen nach Essigsäurezufuhr beim Menschen sind äußerst spärlich. Zumeist wurde einzig eine akute Hyperämie der Leber vermerkt. Den einzigen, unserem vielleicht entsprechenden Fall schilderte GERHARTZ sen., wenn auch leider ohne mikroskopischen Befund; er beobachtete am 3. Tag nach peroraler Essigsäurevergiftung cyanotische Infarkte der Leber. v. BERGMANN sah eine klassische, durch Obduktion bestätigte, atrophische Lebercirrhose bei einem Mann, der Jahre zuvor — um sich dem Militärdienst zu entziehen — wochenlang täglich morgens nüchtern einen halben Liter Essig getrunken hatte und glaubhaft versicherte, niemals Alkohol zu sich genommen zu haben. Das „Essigtrinken“ wurde früher gerne zu Abmagerungskuren benutzt; es führte meist zu chronischen Verdauungsstörungen, Magenschmerzen mit Koliken, Diarrhöen, Anämie und Kurzatmigkeit (chronischem Acetismus).

Tierexperimente zur Erzeugung von Leberschädigung durch Essigsäure sind von verschiedensten Seiten ausgeführt worden und wurden angeregt durch die Bestrebungen von BOIX, die durch chronische Dyspepsien veränderten Darminhalte einzeln auf ihre toxische Wirkung auf die Leber zu prüfen. Bei Verfütterung von Butter-, Essig-, Milch- und anderen -säuren an Kaninchen erwies sich die Essigsäure vor allen anderen als besonders toxisch und reizend und weitaus als die gefährlichste; sie verursachte innerhalb von 36 Tagen starke Degenerationen der Leberepithelien, deutliche rundzellige Infiltrationen der periportalen Räume, sowie eine ausgedehnte fleckige oder streifige Sklerosierung bis zu einer der LAENNECSchen vergleichbaren, atrophischen Lebercirrhose. Demgegenüber erwies sich Alkohol als toxisch, aber nicht reizend auf das Lebergewebe, jedoch stark reizend auf die Magenschleimhaut. Untersuchungen über den Mageninhalt der Alkoholtrinker und Dyspeptiker, sowie das Erbrochene nach schlechter Verdauung zeigten Beimengungen von Essig- und ähnlichen Säuren in oft ansehnlicher Menge. Auch der Wein, ein häufiger Lieferant der Lebercirrhose, enthält unter anderem Essigsäure. BOIX unterzieht den Begriff der „Alkohol“-Cirrhose einer scharfen Kritik und will ihn zur „dyspeptischen“ Cirrhose ergänzt wissen. Er denkt dabei an eine enterogene Umwandlung des die Leber nicht reizenden Alkohols zu leberreizenden organischen Säuren, so unter anderem an einen Umbau innerhalb des Magens zu Essigsäure.

Auch v. BERGMANN vermutet für die Leberveränderungen beim Alkohol ursächlich sekundäre Produkte des intermediären Abbaus und zieht hierbei auch die Essigsäure in Erwägung.

Die Ergebnisse von BOIX sind viel umstritten worden, und haben Nachprüfungen nicht immer standgehalten. JOSSELYN DE JONG gelang es nicht, mit Essigsäure jene breiten Züge von interacinösem Gewebe zu erzeugen, wie sie BOIX abgebildet hatte; er erhielt nur eine spärliche Cirrhosierung. JOANNOVICZ erzielte durch Verabreichung von Essigsäure mittels Schlundsonde nur ganz leichte Infiltrationen des periportalen Bindegewebes sowie eine Atrophie der Leberzellen, jedoch ohne Zeichen schwererer Degenerationen. VINZENZO sah Veränderungen an den Lebergefäßen bei Anwendung kleiner, aber im Laufe längerer Zeit verabreichter Säuredosen; KOELSCH erhielt nach Vergiftung durch organische Acetate einzig Verfettungen in der Leber. v. BERGMANN'S Versuche, bei Tieren mittels Essigsäure Leberschädigungen zu setzen, blieben gänzlich ohne Erfolg.

BOIX und JOANNOVICZ betonen bei ihren Experimenten die stark degenerative Wirkung der Essigsäure auf die Leberzellen. Da es sich um Verfütterungsversuche handelt, ist eine indirekte Wirkung über eine Hämolyse oder intrahepatische Thrombosen nicht auszuschließen. Den Beweis für die direkte, leberzellschädigende Wirkung brachten daher erst PARISOT und HARTER, indem sie durch Injektionen verdünnter Lösungen in den Choledochus herdförmige Leberzellnekrosen zu erzeugen vermochten. Ihre Kaninchen starben in unterschiedlichen Intervallen von 1—18 Tagen und zeigten neben den bereits nach 24 Stunden deutlichen, ausgedehnten und gut abgegrenzten Parenchymnekrosen eine starke Hyperämie der Venen und intralobulären Capillaren, reichliche Rundzelleninfiltrationen der periportalen Felder, insbesondere um die Gallenwege und kleinen Venen, Veränderungen am Gallengangsepithel sowie ein deutliches, frisches, sklerosierendes Bindegewebe in den periportalen Räumen mit Einstrahlung in die interlobulären Spalten nach Art einer eindeutigen Lebereirrhose. Die Milz war stark vergrößert, blutgestaut und pigmentbeladen, ihre Follikel zeigten zentrale Nekrosen.

Die Experimente mit Essigsäure erfolgten fast ausschließlich an Kaninchen und erzielten nicht immer übereinstimmende Resultate. Sie wurden zumeist durch Verfütterung vorgenommen. Die Ergebnisse sind auf den Menschen nur mit Vorbehalt anwendbar, da sich große Schwierigkeiten aus den tiefgreifenden Unterschieden im intermediären Stoffwechsel ergeben. Ein wichtiger Weg aber, Injektionen in die Pfortader, wie sie mit anderen toxischen Substanzen so häufig durchgeführt wurden, ist leider unbeschritten geblieben. Hier vermag unsere Beobachtung ergänzend einzuspringen, da in unserem Falle eine massive Einschwemmung von Essigsäure über die Pfortader in die Leber mit Bestimmtheit anzunehmen ist. Dabei sind wir uns im klaren, daß unsere Beobachtung nur einen einzeln herausgegriffenen Punkt im Ablauf des Geschehens nach Essigsäureeinwirkung auf die Leber darstellt, wenn auch zu einem Zeitpunkt, an welchem besonders interessante Veränderungen in Gestalt der ausklingenden Degeneration und der beginnenden Regeneration zu erwarten sind. Der Beginn einer regenerativen Reaktion der Leber nach toxischer Schädigung wird im allgemeinen um den 1. bis 3. Tag, ihr Höhepunkt um den 6. bis 14. Tag angenommen. Wir können die Ergebnisse, die PARISOT und HARTER auf dem Weg über Injektionen in den Choledochus erzielten, zum Teil bestätigen. Fassen wir unsere Befunde zusammen, so ergibt sich dabei folgendes.

Die Wirkung der Essigsäure auf das Lebergewebe ist eine abgestufte und dreifache:

1. Eine primäre als direkte Schädigung des Parenchyms,
2. eine sekundäre als andauernde schädigende Wirkung durch Thrombose,
3. eine Schädigung auch der mesenchymalen Anteile des Lebergewebes und damit eine Reizung zur Wucherung des Bindegewebes und zur Narbenbildung.

Als Zeichen der *Gewebsschädigung* finden sich in umschriebenen, infarktähnlichen Bezirken („toxischer Infarkt“ CAMERONS) fleckige und unregelmäßige Nekrosen sowie ausgedehnte degenerativ-dystrophische Veränderungen, vorzüglich der Leberepithelien. Dabei sind die einzelnen Leberläppchen von der Peripherie aus oft scharf sektorartig in Gestalt nicht regenerativer Pseudolobuli ergriffen, so daß ein schneller Ablauf der Schädigung bei enger räumlicher Begrenzung der schädigenden Noxe angenommen werden muß; allein durch Thrombosierungen der Pfortaderäste sind solche tiefgreifenden und scharf umschriebenen, die Läppchen zerteilenden Schädigungen nicht vorstellbar, insbesondere, da aus der Art der Thrombosen deren allmähliche Entstehung über eine Stase anzunehmen ist. Wir möchten den Thrombosen der Pfortaderverzweigungen vielmehr im ersten Stadium nur die Rolle einer nachhinkenden Markierung des Weges zusprechen, den die Essigsäure bei ihrer Einschwemmung genommen haben muß. Entsprechend dem Grade der Gewebsschädigung lassen sich alle Übergänge zwischen vollständigem homogen-scholligem Zerfall von Leberepithelien und Atrophien von Leberzellbalken mit Kollaps von Läppchen oder Läppchenteilen und vikariierender Erweiterung der intralobulären Capillaren nachweisen. Sicherlich spielt daneben auch eine direkte Schädigung der Capillarwandungen mit primärer Ektasie und sekundärer Druckatrophie von Leberzellbalken eine Rolle. Verfettungen der angrenzenden Leberzellen sind nicht nur als Folge der Giftwirkung, sondern auch als Folge von Veränderungen im Fettstoffwechsel auf Grund der ausgedehnten Störungen zu deuten.

Als Zeichen der *Regeneration* finden sich zahlreiche, vorwiegend amitotische Zellteilungen von Leberepithelien mit Entwicklung von Riesenzellen und kleinknotigen Hyperplasien, eine Vermehrung von Gitterfasern im Sinne einer inter- und intralobulären Kollapsfibrose, sowie sehr zahlreiche Gallengangswucherungen. Nach Beobachtungen von MANWARING und CLARA setzt die Wucherung der Gallengänge und des interlobulären Bindegewebes gleichzeitig mit den proliferativen Vorgängen im Parenchym ein. HERXHEIMER und THÖLLDTE wiesen auf, daß die Wucherungen der Gallengänge denen des periportalten Bindegewebes durchweg parallel gehen, während umgekehrt „Pseudotubuli“ vorwiegend bei akuten Atrophien der Leber zu finden sind. Auch wir finden mehr „Pseudotubuli“ als typische Gallengänge, sehen uns jedoch außerstande, zwischen beiden eine scharfe Trennungslinie zu ziehen. Vielmehr lassen sich alle Übergangsformen zwischen typischen Gallengängen und „Pseudotubuli“ aufzeigen und sind hier besonders schön und reichlich. Der Gestaltwechsel der „Pseudotubuli“ läßt eine gewisse Regelmäßigkeit derart erkennen, daß mit zunehmender Entfernung von den typischen Gallengängen die Epithelien flacher kubisch bis

spindelig, die Kerne ovaler und klarer werden, das Lumen gestaltet sich kleiner und unregelmäßiger und kommt dabei oft exzentrisch zu liegen oder verschwindet ganz. Beachtet man dabei, daß die „Pseudotubuli“ besonders dicht vor den peripheren Ausläufern der Leberzellbalken gelegen sind, ja zuweilen sich zwischen diese einschieben, so wird offenbar, wie stark das Bestreben der Gallenwege ist, die Verbindung mit den funktionstüchtig gebliebenen oder wieder gewordenen Leberzellen wiederherzustellen. Der Reichtum der „Pseudotubuli“-Wucherungen muß dabei im Sinne einer Überschußproduktion gewertet werden.

Es erscheint aber unwahrscheinlich, daß die Wucherungen einzig von den interlobulären Gallengängen ihren Ausgang nehmen; vielmehr ist anzunehmen, daß die interlobulären und perilobulären (septalen) Gallengänge sowie deren Zwischenstücke zu den Gallencapillaren zugleich wuchern, wobei der Hauptanteil wohl den Zwischenstücken zukommt. Für die Deutung der „Pseudotubuli“ als verschonte und liegengeliebene, meist atrophische Leberzellbalken (HERXHEIMER und THÖLDT) oder als aus Druckatrophien von Leberepithelien infolge Gitterfaserneubildung der intraacinären Capillaren entstanden (CORONINI) finden wir keinerlei Anhalt, obwohl unsere Schnitte „Pseudotubuli“ und ausgedehnte Parenchymatrophien in reichlichem Maße nebeneinander zeigen. Wir finden zwar „Pseudotubuli“ im Bereich von kollabierten Leberzellbalken, aber stets nur in der Peripherie von Leberläppchen, nirgendwo aber im zentralen oder intermediären Läppchenbereich; wir finden zwar Umwandlungen atrophierter Leberzellbalken zu ringförmigen, mit einer Lichtung versehenen Gebilden, doch sind diese in Zellanordnung und Kernstellung von Gallengangswucherungen deutlich verschieden. Vielleicht sind in unserem Fall aber die Veränderungen noch zu jung, um eine genügende intralobuläre Gitterfaserwucherung im Sinne CORONINIS zu ermöglichen.

Atrophierte oder regenerierte Leberzellen und „Pseudotubulus“-Epithelien lassen sich im allgemeinen morphologisch auf Grund der besonderen Kern- und Plasmastrukturen und -Färbeeigenschaften eindeutig gegeneinander trennen. Der Plasmaleib der Gallengangsepithelien ist kleiner, weniger eosinophil, heller und feiner strukturiert als der der Leberepithelien, meist kubisch bis spindelig und unterscheidet sich bei Azan durch seine mehr blaßgraue Farbe von dem mehr violett-roten und grob gekörnten Plasma der Leberepithelien. Während die angrenzenden Leberzellen tropfige Fetteinlagerungen häufig enthalten, sind die Epithelien der Gallenwegswucherungen durchweg frei davon, auch zeigen sie nirgends Lipofuscin; ihre Kerne sind deutlich längsoval, glasklar, durchsichtig, chromatinarm und mit mehreren, aber nur spärlichen Kernkörperchen versehen; das zarte und gleichmäßige Chromatinnetzwerk verdichtet sich in der Kernperipherie zu einem scharf gezeichneten Rand. Demgegenüber sind die Kerne der Leberzellen meist rund, undurchsichtiger und zeigen andersartige Chromatinstrukturen.

Wir glauben daher, uns der Meinung HAMMARS anschließen zu können, wenn er sagt, daß Leberzellen und Gallengänge sich bei der



Ersatzbildung entsprechend den fetalen Bildungsvorgängen getrennt vermehren, können ihm jedoch nicht folgen, wenn er betont, daß alle Übergangsformen zwischen Leberzellen und Gallengangsepithelien vollständig fehlen. Gereizte, zunächst atrophierte und dann regenerierte Leberzellen der äußersten peripheren Läppchenzone lassen sich an ganz vereinzelter Stellen von breit anliegenden „Pseudotubulus“-Epithelien nur noch schwer unterscheiden und ähneln sich weitgehend. Wir sind jedoch nicht imstande, aus diesen, im Verhältnis zur Menge der „Pseudotubuli“ sehr seltenen Stellen eine Entstehung der „Pseudotubuli“ aus Leberzellen herzuleiten. Es dürfte sich vielmehr um ein gleichzeitiges und gemeinsames Wuchern von Leberzellen und Zwischenstücken der perilobulären, septalen Gallengänge handeln. Anhaltspunkte, die auf eine Umwandlung von Leberzellen zu „Pseudotubuli“ oder umgekehrt deuten lassen, *sind nirgends auffindbar*.

Besonders deutlich sind die Zeichen der *Resorption* des zerstörten Gewebes in Gestalt einer ausgedehnten resorptiven Entzündung. Dichte rundzellige Infiltrationen aus Lymphocyten, Plasmazellen und gelapptkernigen Leukocyten umgeben gürtelartig die Parenchymnekrosen und finden sich noch weit ab in den verbreiterten periportal Feldern zwischen gesunden Leberläppchen. Die erweiterten Capillaren der den Nekrosen benachbarten Leberläppchen enthalten reichlich kernhaltige Blutelemente. Die KUPFFERSchen Sternzellen innerhalb der Parenchymnekrosen sowie die gewucherten Bindegewebszellen und intralobulären Capillarendothelien in deren Umgebung tragen reichlich phagocytirtes Zerfallspigment, letztere auch eisenhaltiges Pigment aus capillären Blutungen. In den Gallenwegen liegen neben Pigment auch Leukocyten als Ausdruck einer Ausscheidungscholangitis.

Als Zeichen einer direkten *Reizung des Mesenchyms* finden sich eine Vermehrung, Schwellung, Abrundung und Ablösung der Capillarendothelien innerhalb der Parenchymnekrosen wie noch weit inmitten der benachbarten erhaltenen Leberläppchen im Sinne einer ausgeprägten, intralobulären Retikuloendothelreaktion, sowie eine starke Wucherung der Bindegewebszellen im Bereich der angrenzenden periportal Felder, vornehmlich in Gestalt von Fibroblasten. Letztere haben mit der Neubildung kollagener Fibrillen begonnen und stellenweise bereits zu Druckschädigungen an benachbarten Leberzellbalken geführt. Innerhalb der geschädigten Parenchymteile ist eine leichte Verdickung und kollagene Imprägnierung des Gitterfasengerüstes im Sinne einer feinfaserigen Sklerosierung erkennbar. Wie weit hierbei eine Abhängigkeit zu faserbildenden Zellen besteht, läßt sich wegen der gleichzeitigen starken Endothelreizung nicht entscheiden.

Damit berühren wir die Frage der Entstehung von Lebercirrhose nach Schädigung durch Essigsäure. Eine Cirrhose nach chronischer

Leberatrophie ist frühestens nach 4 Monaten zu erwarten (RÖSSLE) und insofern läßt unser Fall, bei dem der Beginn der Schädigung 8 Tage vor dem Tode zurückliegt, wenig erhoffen. Wir glauben indessen, aus der Besonderheit gewisser Veränderungen einiges zur Genese der Lebercirrhose beitragen zu können.

Zunächst sei betont, daß es sich in unserem Fall um herdförmige, infarktähnliche Schädigungen der Leber gehandelt hat. Partielle Cirrhosen sind jedoch verschiedentlich beschrieben worden, so unter anderem von RÖSSLE mit typischer LAENNECScher Höckerung und einer Ausdehnung gegen die Tiefe von etwa 1 cm als wahrscheinliche Folge größerer Gefäßverlegung. Wenn KRETZ, JOANNOVICZ und FISCHLER eine in Schüben wiederholte Parenchymschädigung als das Primäre bei der Lebercirrhose ansprechen, so steht demgegenüber die Tatsache, daß auch weitgehende Parenchymausfälle noch vollständig regeneriert werden können (JAFFÉ), ohne daß es zur Cirrhosierung kommt. Zur Lebercirrhose bedarf es einer gleichzeitig gegen Leberepithel und Mesenchym gerichteten Giftwirkung, neben den Parenchymverlusten noch einer schleichenden Entzündung. In unserem Fall wird die starke resorptive Entzündung ergänzt durch eine direkte Reizung des Mesenchyms mit Wucherungen der Capillarendothelien und periportalen Bindegewebszellen, sowie durch tiefgreifende Störungen der Kreislaufverhältnisse im Bereich der intra- und perilobulären Capillaren, besonders begünstigt durch das zerstreut-fleckige und die Leberläppchen-Zerteilende der Parenchymnekrosen. Nach RÖSSLE stellt die Schädigung des Gefäßnetzes die Einleitung des cirrhotischen Prozesses dar, und bindegewebige Wucherung und Parenchymentartung sind deren Folgen. JAFFÉ sieht ein wesentliches Moment im vermehrten Blutzerfall, doch spricht RÖSSLE den rein erythrocytolytischen Giften jede cirrhogene Wirkung ab. Erst die Mitbeschädigung der Capillarwände und Leberzellen macht die Blutgifte zu Auslösern narbenbildender Hepatitis, und in diesem Sinne sind auch die Versuche mit Hämoglobininlösungen (JAFFÉ), hämolytischen Giften (PAERCE) und Fettsäuren (BOIX) zu verstehen. Um eine echte partielle Cirrhose hervorzurufen, müßte die schädigende Noxe jedoch einige Zeit ständig und wiederholt einwirken. Diese andauernde Wirkung wird für unseren Fall durch die ausgedehnten Thrombosierungen der feinen Pfortaderverzweigungen gesichert.

Zum Bilde der Lebercirrhose gehört schließlich eine ausgedehnte, infolge mangelhafter Wiederherstellung des Gewebes entstandene Narbenbildung. Als deren erste Zeichen finden wir eine zarte pericapilläre sowie eine stärkere periportale Bindegewebswucherung im Bereich der geschädigten Leberbezirke. Stellenweise sind die intra-lobulären Capillaren verödet und haben sich in feine bindegewebige

Stränge umgewandelt; als die Lieferanten des Bindegewebes müssen hierbei letzten Endes die Endothelien angesprochen werden. Hiermit bestätigten wir die Befunde von PEARCE, der Neubildung von intercellulären Fibrillen bereits am 5. Tag und von Blutgefäßen am 11. Tag nach Injektionen von hämolytischen Immunseren beobachtete.

Infolge der narbigen Schrumpfungen zeigt die Leberkapsel dort, wo die Gewebstekrosen die Oberfläche berühren, kleine trichterförmige Einziehungen. Ausgedehnte Gallengangswucherungen, sowie die nicht-regeneratorischen „Pseudolobuli“ vervollständigen das Bild zu dem einer im ersten Beginn stehenden Cirrhosierung.

Auf Grund der histologischen Bilder sind wir also berechtigt anzunehmen, daß die Essigsäure bei ihrer Einschwemmung durch die Pfortader eine Verwundung des Lebergewebes als Ganzes setzt. Sie ist demnach in die große Gruppe der Cirrhose auslösenden Gifte einzureihen.

#### *Zusammenfassung.*

Es wird über eine akute perorale Vergiftung durch hochkonzentrierte Essigsäure berichtet, an der der Patient am 8. Tage starb; die Autopsie ergab neben hochgradigen Verätzungen des Verdauungstraktes ausgedehnte Thrombosierungen der Magen-, Netz- und Milzvenen, sowie peripherer Pfortaderverzweigungen mit landkartenartigen anämischen Infarktnekrosen in Leber und Milz, die als direkte Folgen einer Überschwemmung des Blutes mit Essigsäure aufgefaßt werden.

Die Schädigungen der Leber ähneln am ehesten denen bei der Eklampsie und sind durch tiefgreifende, mit Thrombosierungen einhergehende Kreislaufstörungen im Bereich der Pfortaderäste und der intralobulären Capillaren, durch Nekrosen und Atrophien des Parenchyms, sowie durch eine Reizung des Mesenchyms mit starker Retikuloendothelreaktion und ausgedehnten rundzelligen Infiltrationen gekennzeichnet.

Hierauf antwortet das Lebergewebe frühzeitig mit Regenerationen von Leberepithelien wie Wucherungen des periportal und intralobulären Bindegewebes und der Gallengänge.

Die Herkunft der zahlreich ausgebildeten sog. Pseudotubuli wird zu deuten versucht.

Auf Grund der genauen Kenntnis über die Dauer der Gifteinwirkung ergeben sich neue Anhaltspunkte für die zeitliche Bemessung des Beginns von Leberregeneration und cirrhotischer Narbenbildung.

Die Essigsäure gehört wegen ihrer das Lebergewebe gleichzeitig schädigenden und reizenden Wirkung zur Gruppe der Cirrhose auslösenden Gifte.

**Literatur.**

- D'AMATO, L.: Virchows Arch. 187, 435 (1907). — BERGMANN, G. v.: Klin. Wschr. 1927 I, 776. — BOIX, E. Ph.: Thèse des Paris. 1894. — BORUTTAU: Berl. klin. Wschr. 1920 II, 1174. — CAMERON, G. R., W. A. E. KARUNARATNE and J. C. THOMAS: J. Path. a. Bacter. 44, 297 (1937). — CORONINI, C.: Wiener med. Wschr. 1935 I, 231. — DOLJANSKI, L. u. Fr. ROULET: Virchows Arch. 292, 256 (1934). — ESAU: Ärtzl. Sachverst.ztg. 1913. — FISCHLER, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. 93, 427 (1908). — FRANZ: Friedreichs Bl. gerichtl. Med. 60 (1909); 61 (1910). — GERHARTZ, H.: Fühners Slg Vergift.fällen I, 27. — HAMMAR, J. A.: Z. mikrosk.-anat.Forsch. 5, 59 (1926). — HEINE, C.: Virchows Arch. 41, 24 (1867). — HERXHEIMER, G. u. THÖLLDTE M.: In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1. 1930. — JAFFÉ, R. H.: Frankf. Z. Path. 24, 241 (1920). — JOANNOVICZ, G.: Wiener klin. Wschr. 1904, 757. — DE JOSSELYN DE JONG: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 24, 160 (1911). — JOST, H.: In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. V. 1928. — KRETZ, R.: Virchows Arch. 222, 30 (1916). — LOEB u. MEYERS: Virchows Arch. 210, 78 (1910). — MARX, M.: Prag. med. Wschr. 1914 II, Nr 29 u. 30. — MEYER, E.: In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1. 1928. — PARISOT, J. u. A. HARTE: C. r. Soc. Biol. 1907, 530. — PEARCE, R. M.: J. exper. Med. (Am.) 8, 64 (1906). — PETRI, I.: In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. X. 1930. — PFUHL, W.: In v. MÖLLENDORFES Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. V/2. 1932. — RAESTRUP, G.: Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der Leber gegen Gifte. Leipzig 1927. — REDDINGIUS, R. A.: Verh. dtsch. path. Ges. 1912. — RÖSSLE, R.: In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1. 1930. — SCHÄFFER, E.: Ärtzl. Sachverst.ztg. 1902, 15. — SCHIBKOW, A.: Vjschr. gericht. u. öff. Med. 55, 187 (1918). — SCHMORL, G.: Verhdl. dtsch. path. Ges. 1902. — SCHULZ, O. u. L. R. MÜLLER: Dtsch. Arch. klin. Med. 76, 544 (1903). — SILBERMANN, O.: Z. klin. Med. 1886, 459. — VINZENZO: Riforma med. 1904, Nr 4.