

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

Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen.

Von
Prof. Dr. LOUIS-HEINZ KETTLER.
Mit 12 Textabbildungen.
(Eingegangen am 19. Mai 1948.)

Unsere Kenntnisse über die formale und kausale Genese verschiedener Arten von Lebernekrosen sind trotz zahlreicher diesem Gebiete gewidmeter Untersuchungen auch heute noch als unvollständig zu bezeichnen. So weist RÖSSLER bei Erörterung des Begriffs der Hepatose darauf hin, daß die Formen des Epitheluntergangs „im Einzelnen in der Leber noch wenig genau erforscht“ wären. Was ihre Entstehungsursachen anlangt, so sollen nach FISCHLER und HJÄRRE „heterogene Schädigungen ... alle zu demselben Bild der Lebernekrose“ führen, und GLOGGENGIESSEN kommt bei neuerlichen Untersuchungen (1943) zu dem Ergebnis, daß „die Leber in einer überwiegenden Mehrheit mit dem Bilde der *zentralen Leberläppchennekrose* reagiert“.

Diese sogenannte zentrale Läppchennekrose spielt seit jeher in der Literatur eine besondere Rolle und scheint für manche Autoren bereits eine „wohldefinierte pathologische Entität“ darzustellen (FISCHLER und CUTLER). Bei kritischer Überprüfung dürften jedoch, wie ich glaube, hinsichtlich der prägnanten begrifflichen Begrenzung dieses Befundes und seiner Ätiologie noch einige Unklarheiten bestehen. Vor allem aber wird über dem häufigen Vorkommen dieser Nekroseform allzu leicht vergessen, daß es daneben ja noch zahlreiche andere Arten nekrobiotischer Veränderungen des Leberparenchymus gibt, von denen ein Teil bisher in seiner Bedeutung nur wenig gewürdigt wurde.

Zum Zwecke der Gruppierung der *morphologischen Befunde* von Lebernekrosen bedienen wir uns zweckmäßigerweise der von RÖSSLER gebrauchten Einteilung in „Einzelnekrosen“ und „Massennekrosen“.

Während über diese die beiden Extreme kennzeichnenden Begriffe wohl keinerlei Meinungsverschiedenheiten bestehen dürften, halte ich die Benennung der — zwischen die beiden vorigen einzuordnenden — dritten Art von Lebernekrosen für nicht ganz eindeutig gewählt. Diese von RÖSSLER als „kleinfleckige Massennekrose“ bezeichnete Form ist nach seiner eigenen Aussage (1929) nicht einheitlicher Natur: „Die Gründe für die Verschiedenheit sind zum Teil darin zu sehen, ob und wie das zugehörige Capillarsystem von den Ursachen der Nekrosen

mitverändert war oder ob es sich mehr um elektive und spezifische Epithelschädigungen gehandelt hat.“ Der unbefangene Leser wird diesem Satz entnehmen, es sei nur eine *Koordinierung* der Epithel- und Capillarschäden gemeint.

Wichtiger aber als das bloße *Nebeneinander* beider Vorgänge scheint mir ihr *ursächliches Nacheinander* zu sein, d. h. häufig werden bestimmte herdformige Lebernekrosen als unmittelbare *Folge* einer vorausgegangenen abwegigen Capillarreaktion gedeutet werden müssen, wie das RÖSSLE ja auch an anderen Stellen bestätigt. Entsprechend dieser Auffassung glaube ich gesondert für derartige Epitheluntergänge den Namen der „*Gruppennekrosen*“ vorschlagen zu dürfen.

Die von RÖSSLE gebrauchte Bezeichnung der „kleinfleckigen Massennekrosen“ könnte dann für jene Fälle reserviert bleiben, bei denen eine solche ursächlich die Nekrose veranlassende Capillarreaktion nicht vorangeht, bei denen es sich also um unmittelbare „elektive und spezifische Epithelschädigungen“, um sogenannte „primär epitheliotoxische“ Noxen handelt, die eben nur — im Gegensatz zu den großräumigen konfluierenden Massennekrosen (z. B. bei der akuten gelben Leberatrophie) — auf kleinere Gebiete beschränkt bleiben (wie beispielsweise die echten zentralen Läppchennekrosen).

Über diese grundlegende Einteilung hinaus macht sich die Vielgestaltigkeit der Lebernekrosen noch in weiteren anatomischen Befunden geltend.

Abgesehen von der stark variierenden *Größe* der Einzelherde sind auch *topographische Unterschiede* je nach dem Vorkommen der Nekrosen in Zentrum, Intermediärzone oder Peripherie des Acinus zu berücksichtigen; es gibt aber auch Formen, welche keine Zone nachweislich bevorzugen. — Entsprechend der *geometrischen Gestalt* können wir zirkulär um die Zentralvene gelegene Nekrosen (z. T. „hämorrhagische Ringnekrosen“, HEINRICHSDORFF) von solchen unterscheiden, die sektorförmig oder gar fleckförmig nur einzelne Quadranten des Acinus einnehmen und teils in allen, teils lediglich in einigen Läppchen anzu treffen sind. — Weiterhin können die Lebernekrosen mit scharfer Grenze auf von Anfang an fest umrissene Abschnitte beschränkt bleiben, d. h. *nicht progradient* sein, oder aber konfluierend allmählich auf benachbarte Acini über greifen.

Als Differenzierungsmerkmal kann auch die feinere histologische Struktur der Nekrosen herangezogen werden. In bezug auf *Plasmaveränderungen* kennen wir kompakte, gelegentlich sogar hyaline (WEGELIN) oder aber lockere, helle Formen (z. B. sog. „Netznekrosen“, HIYEDA, KIKUCHI, TISCHNER), Vacuolenbildung oder Ablagerung von Fetttröpfchen innerhalb der Zelleichen u. a. Die Verschiedenartigkeit nekrobiotischer *Kernveränderungen* ist hinlänglich bekannt; es wird aber oft nicht bedacht, daß ein Fehlen derselben durchaus nicht etwa stets einen sicheren Beweis für die Integrität einer Zelle hinsichtlich ihrer Lebensfähigkeit darstellt (LITTEN, SCHÜRMANN, SIEGMUND, STAEMMLER).

Ferner ist es reizvoll, die Lebernekrosen nach den verschiedenen zunächst noch reversiblen Zellveränderungen zu gruppieren, aus denen sie hervorgehen: Eine solche „Vorstufe“ ist vielfach die Verfettung (RÖSSLE). Zweifellos sterben aber auch häufig blasig entartete oder vacuolig degenerierte Zellen ab (B. FISCHER, KETTLER, PICHOTKA), ebenso wie HELMKE den Tod sog. „kollabierter“ Leberzellen beschrieben hat. Gar nicht so selten gehen aber auch Zellindividuen ohne vorher erkennbare Degenerationszeichen zugrunde.

Endlich muß die Kombination der Nekrosenbildung in der Leber mit entzündlichen Veränderungen (insbesondere der serösen Entzündung), histiocytären Wucherungen oder Blutungen (Eklampsie, Cystinmangel) berücksichtigt werden, auch ist das gelegentliche Auftreten eines Ikterus (OERTEL) oder bestimmter Veränderungen anderer Organe (z. B. Herzmuskelnekrosen) zu beachten.

Noch zahlreicher als die Formen des geweblichen Aufbaus der Lebernekrosen sind die in der Literatur in beachtlicher Reichhaltigkeit geäußerten Meinungen über ihre *Entstehungsbedingungen*.

Einfach sind *mechanische Traumen* (R. HANSER) und experimentelle *Ver-schorfungen* (GLOGGENGIESSER, MALYSCHEW) als Ursachen von Lebernekrosen zu erkennen. Auch die Beziehungen zu örtlichen, direkten *Bakterieneinwirkungen* können durch den Nachweis der Keime meist rasch geklärt werden (Typhobacillose, W. FISCHER); auf gelegentliche Schwierigkeiten, z. B. bei den sog. „miliaren“ Nekrosen in der Säuglingsleber (IFT, SCHWARZ) sei allerdings hingewiesen.

Anders steht es mit der Bedeutung von (autoptisch ja nicht nachweisbaren) *Bakterientoxinen*. Wir finden in der Literatur neuerdings bevorzugt das Diphtherietoxin (COUNCILMAN, MALLORY und PEARCE, GLOGGENGIESSER, GÜNTHER, HOLLE, RÄNDERATH, ZINCK) sowie Endotoxine bei zahlreichen infektiös-toxischen bzw. septischen Erkrankungen angeschuldigt (GRIESHAMMER, G. B. GRUBER, HEINRICHSDORFF, HERXHEIMER, RÖSSLER u. a.), wobei besonders Scharlach (BINGEL, SYSAK), Endokarditis (LÜTHY, ROTHE u. a.), Streptokokkensepsis (v. ALBERTINI und GRUMBACH, GLOGGENGIESSER, LANDÉ, MACMAHON und MALLORY) und Typhus (G. B. GRUBER, Lit.!) hervorgehoben seien. Fraglich ist der Einfluß der Syphilis (LANDÉ). Experimentell hat APITZ Lebernekrosen durch intravenöse Zufuhr von Colifiltrat erzeugt. Hier seien auch die ätiologisch noch nicht restlos geklärten Einzelnekrosen bei der Hepatitis epidemica eingereiht (KALK und BÜCHNER, KÜHN u. a.).

Einen großen Raum nehmen im Schrifttum sog. „*Lebergifte*“ ein. Ich nenne nur Phosphor, Arsen und Chloroform (FISCHLER, HERXHEIMER, KAUFMANN, KRÖNIG, ZIEGLER und OBOLONSKY), Arsphenamin (CRAVEN), Tetrachlorkohlenstoff (RÖSSLER, H. SCHÜTZ), Phlorhizin (FISCHLER), Phenylhydrazin (GROSSMANN, JAFFÉ), Salvarsan (HEINRICHSDORFF, KAUFMANN, SCHIFRIN), Granugenol (B. FISCHER), Chloranil (STAUB), Schwammgifte, Tetrachloräthan, Hydrazinsulfat (FISCHLER und HJÄRRE), Cocain (EHRLICH), Ikterogen (OGATA), Allylformiat (GLOGGENGIESSER, HEINEMANN), Lebertran (VERSE), Siliqid (WÄTJEN) und künstliche Brunststoffe wie das Dioxydiäthylstilben (GRUMBRECHT und LOESER).

Viele Autoren glauben auch an eine zur Lebernekrose führende Wirkung solcher „giftigen Stoffe“, die im menschlichen oder tierischen Organismus selbst gebildet werden. Vor allem seien toxische Eiweißabbau- und -zerfallsprodukte, so z. B. Histamin (EPPINGER und LEUCHTENBERGER, GLOGGENGIESSER, HEINLEIN), Paraproteine (PETZOLD), BENCE-JONESSche Eiweißstoffe (RÄNDERATH) und die bei Verbrennungen (BELT, ZINCK), Pankreasnekrose (FISCHLER) und Krebszerfall (ROTHE, WÄTJEN) auftretenden Substanzen hervorgehoben. Nach LEUPOLD entstehen in der Leber „Nekrobiosen des Parenchyms durch Einwirkung der hochmolekularen Eiweißkörper und ihrer ersten Spaltprodukte“, wobei die Ergebnisse je nach der Wasserstoffionenkonzentration verschieden sind. FISCHLER denkt an eine „Autointoxikation durch abgebautes Lebereiweiß“, ähnlich wie HEINRICHSDORFF und OERTEL, welche eine örtliche Entstehung von Autotoxinen lokal in der Stauungsleber annehmen. In dieses Kapitel dürfte auch die Wirkung zelleigener Fermente gehören, die besonders bei der sog. „autolytischen“ Nekrose

(EGER, GROLL, RÖSSLE) von Bedeutung sind. Eine große Rolle spielt das Thyroxin (GERLEI, HABAN, RÖSSLE, SCHÖNHOLZER, ZELDENRUST und v. BEEK). Auch Insulin kann in krampferzeugender Dosis Lebernekrosen hervorrufen (TANNENBERG). Noch nicht sicher bekannt sind die wirksamen Prinzipien bei der akuten gelben Leberatrophie und der Eklampsie (dagegen KNEPPER).

Ein gleichfalls körpereigener Stoff, der erwiesenermaßen zur Ausbildung von Lebernekrosen führen kann, ist die *Galle*. Es sei hier an die zahlreichen Untersuchungen bei experimenteller Choledochusunterbindung von HIYEDA, KIKUCHI, OGATA, TISCHNER u. a. erinnert, auch an die Angaben HANSERS, LOEFFLERS, LÜTHYS und RÖSSLES über die ikterischen Nekrosen.

Schwierig zu übersehen scheint mir der Entstehungsmechanismus solcher Lebernekrosen, welche FISCHLER auf eine „Erschöpfung der Leistungsfähigkeit der Leber“ zurückführen will. Insoweit ist ihm zweifellos Recht zu geben, daß unter besonderen disponierenden Umständen, z. B. bei Glykogenmangel, eine erhöhte Empfindlichkeit der Leberzelle besteht (HABAN). Hingegen kann in bezug auf bestimmte andere Gifte (Salvarsan; RÖSSLE, SCHIFFIN) gerade ein reichlicher Glykogengehalt eine „Schutzlosigkeit“ bedeuten.

Im Gegensatz zum vermehrten Angebot von Eiweißstoffen und ihren Abbauprodukten kann aber auch der *Mangel spezifischer Eiweißbausteine*, so z. B. der Aminosäuren Cystin und Methionin zur Ausbildung von Lebernekrosen führen (DORBERSTEIN und HOCK, HANSON, KETTLER; ferner englische Autoren, s. TERBRÜGGEN).

Sehr umstritten ist die Genese herdförmiger Lebernekrosen auf Grund *allergischer Vorgänge*, wobei auch der Bedeutung mischinfizierter tuberkulöser Kavernen gedacht wird (JORES, ROULET). Sicherlich können im Verlauf humoraler Umstimmungen des Organismus Lebernekrosen auftreten (FISCHLER und HJÄRRE, ERNST FRÄNKEL, JAFFÉ und PRIBRAM, KLINGE, KNEPPER, MEESSEN, RANDERATH, RÖSSLE, WÄTJEN, H. W. WEBER). Es ist aber noch nicht geklärt, ob *direkte* anaphylaktische Schädigungen oder nur indirekte Auswirkungen einer unspezifischen Durchblutungsstörung vorliegen (APITZ, MEESSEN, SCHWARTZ und BIELING und wohl auch VAUBEL).

Diese Annahme leitet zur Prüfung der Folgen einer *gestörten Kreislauffunktion* über. Geteilt sind die Meinungen über die Wirkung der *venösen Hyperämie*. GRIESHAMMER, HEINRICHSDORFF und LÜTHY leugnen die Möglichkeit einer Bildung von Lebernekrosen *allein* durch Blutstauung, erkennen aber ebenso wie MALLORY und RÖSSLE einen „unterstützenden“ Einfluß derselben an. Dagegen halten OERTEL, ROTHE, WÄTJEN und anscheinend auch APITZ die Bildung von Nekrosen durch reine passive Blutüberfüllung doch für denkbar.

Nicht ganz übersichtlich liegen die Verhältnisse beim embolischen, arteriellen (RÖSSLE) oder experimentellen (HABERER) Verschluß der Arteria hepatica. Die stets eintretende Nekrose wird von den einen durch ein primäres „Absterben“ der Pfortaderwandung erklärt, wohingegen andere Autoren als Hauptgrund den nur für die Leberepithelien verhängnisvollen Sauerstoffmangel ansehen (s. unten).

Am kompliziertesten zu deuten sind jene zur Nekrobiose führenden Vorgänge, welche im Bereich des *Capillarsystems* ablaufen. Dabei müssen wir örtliche Ischämien, Stasen und Störungen in der Durchlässigkeit der Capillarwandung berücksichtigen. Capilläre Blutzufußsperrchen führen zu „Mikroinfarkten“, sei es auf embolischem (HJÄRRE, RIBBERT) oder thrombotischem Wege (HART, widerlegt durch HAYAMI und L'ENGLE; ferner MASUGI, besonders bei Eklampsie: CEELEN, RÖSSLE, SCHMORL). In diese Gruppe gehören auch die sog. aktiven „Capillarsperren“ (RÖSSLE) und die „reine Plasmapräzession“ (HEINRICHSDORFF, RÖSSLE, HABAN). Selbsttätig eintretende Querschnittsänderungen der Haar-

gefäß im Sinne der Erweiterung, welche nicht mit der sog. „Entlastungshyperämie“ (GERLACH, RÖSSLE) verwechselt werden dürfen, führen zu Prästase und Stase und damit oft zu Nekrosen der anliegenden Leberzellen (LOEFFLER und NORDMANN, RICKER).

Viel diskutiert werden schließlich heute die Folgen einer erhöhten Durchlässigkeit der Capillarwand im Sinne der Dys-(h)-orie (SCHÜRMANN) sowie eines Sonderfalls derselben, der serösen Entzündung (EPPINGER, RÖSSLE). Die von EPPINGER sehr weit gefaßte Bedeutung der letzteren für die Ausbildung von Nekrosen gibt zu der Frage Anlaß, ob es sich bei ihren Folgen um die Auswirkungen einer „gewebsfeindlichen“ Eigenschaft des Blutplasmas, um eine „heterolytische Nekrose“ (RÖSSLE) handelt, oder ob vielmehr ein *Sauerstoffmangel* ursächlich anzuschuldigen ist. Man ist heute auf Grund der Veröffentlichungen der BÜCHNERSchen Schule gern geneigt, z. B. die zentralen Läppchennekrosen in überwiegendem Maße als hypoxämisch bedingt anzusehen, so bei schweren Anämien (RÖSSLE) und länger dauerndem exogenen Sauerstoffmangel (BÜCHNER, LUFT, ROSIN, ULRICH), auch beim orthostatischen Kollaps des Kaninchens (MEESEN).

Abschließend weise ich noch auf die mehrfach angenommene Möglichkeit der *Kombination* zweier oder mehrerer der oben angeführten Komponenten hin, so z. B. der Stauung mit der Wirkung endogener Toxine (HEINRICHSDORFF, LÜTHY) oder der serösen Entzündung mit einer Hypoxydose (EPPINGER) u. a.

Bei der verwirrenden Fülle verschiedenartigster, sich gelegentlich sogar widersprechender Hypothesen über die Genese von Lebernekrosen halte ich eine weitere Klärung durch Tierversuche für notwendig. Obwohl die Folgen experimenteller Kreislaufstörungen für die Tierleber schon verschiedentlich überprüft worden sind, habe ich mich doch zu einer Wiederholung gleichartiger Versuche entschlossen; denn die bereits vorliegenden Befunde anderer Autoren sind teils älteren Datums und darum ergänzungsbedürftig, teils wurden andere Fragestellungen als Ausgangspunkt gewählt und Sonderprobleme nicht systematisch verfolgt.

Eigene experimentelle Untersuchungen.

Versuchsmethodik, Morphologie und formale Genese der Nekrosen.

In den folgenden experimentellen Untersuchungen habe ich ganz verschiedene Formen von Lebernekrosen teils durch dauernden, teils durch vorübergehenden, rein mechanischen Verschluß sowohl der abführenden als auch der zuführenden großen Blutgefäße der Leber erzeugt. Es soll aber schon hier ausdrücklich betont werden, daß die durchgeführten Eingriffe am Gefäßsystem nicht allein direkte Folgen für die Leber selbst, sondern auch oft für den Gesamtorganismus, besonders aber für das Pfortadersystem zeitigen!

Es standen mir 122 Kaninchen im Alter von meist 4—6 Monaten und mit einem Mindestgewicht von 2100 g zur Verfügung. Über 71 dieser Tiere ist bereits in einer früheren Veröffentlichung „Über die vacuolige Degeneration der Leberzellen“ von einem anderen Gesichtspunkt aus berichtet worden. Die restlichen 51 Versuche habe ich erst nach Abschluß der zitierten Arbeit durchgeführt.

Die Laparotomien sind streng aseptisch in Morphin- (0,02/kg)-Äthernarkose vorgenommen worden. Chloroform kam *niemals* zur Anwendung. Die Sektionen

habe ich (mit ganz vereinzelten Ausnahmen) *unmittelbar* nach dem Tode durchgeführt und die Organe lebenswarm in verdünnte Formalinlösung eingelegt.

Zur *Kontrolle* dienen einmal die Lebern von 13 Tieren der gleichen Zucht, die zum Teil durch versehentliche Venenverletzung innerhalb kürzester Frist verbluteten, oder bei denen die anfänglich fehlerhaft konstruierten Gefäßklammern (s. unten) nicht gehalten haben. Bei 1 Tier wurde der Ductus choledochus isoliert unterbunden.

Als wesentlich beweiskräftigeres, ausgezeichnetes Vergleichsobjekt hat sich mir ferner der sog. *Lobus caudatus* bewährt! Dieser besteht beim Kaninchen — nach vergleichend-anatomischen Untersuchungen F. MEYERS — aus zwei verschmolzenen Lappen (dem *Lobus dexter lateralis* und dem eigentlichen „*Processus caudatus*“) und sollte richtiger als „*Lobus renalis*“ bezeichnet werden. Er hat eine gegenüber den oberen Leberlappen (das ist *Lobus dexter medialis*, *Lobus sinister medialis* und *lateralis*) völlig selbständige Blutversorgung und kann deshalb fast wie ein zweites Organ als allen Anforderungen genügendes Kontrollobjekt dienen, zumal er mit der übrigen Leber nur durch einen schmalen Gewebe-*stiel* zusammenhängt und deshalb leicht abzupräparieren ist. Er erhält sowohl einen viel weiter caudal aus dem *Truncus venae portae* abgehenden isolierten Pfortaderast, als er auch eine nur ihm zugehörige Lebervene mit völlig getrennter, weiter stromaufwärts gelegener Einmündung in die *Vena cava caudalis* besitzt. Auch eine eigene arterielle Blutversorgung und ein näher zum Duodenum hin einzeln in den Ductus choledochus einmündender Gallengang sind ihm eigen.

Durch dieses gesonderte Verhalten sind mehrere meiner Versuchsanordnungen überhaupt erst ermöglicht worden, und viele meiner pathogenetischen Folgerungen haben nur durch den Vergleich der Befunde in den oberen Leberlappen mit denen im *Lobus caudatus* Beweiskraft erlangt!

A. Blutabflußsperre.

Den Verschluß der Lebervenen habe ich bei 51 Kaninchen vorgenommen.

Die von mir angewandte Methodik und die Literatur der experimentellen Lebervenensperre sind ausführlich in meiner oben zitierten Arbeit besprochen. In 22 Fällen ist es mir gelungen, die von den Oberlappen kommenden Lebervenen *isoliert* zu verschließen, so daß der *Lobus caudatus* frei von Stauung geblieben ist.

a) Dauernder Verschluß der Lebervenen.

In dieser insgesamt 35 Tiere umfassenden Versuchsgruppe habe ich die angelegte Lebervenensperre ununterbrochen bis zum Versuchsende belassen.

Letzteres wird entweder durch den Spontantod (17 Tiere) oder durch Tötung (Nackenschlag) in extremis (4 Tiere) bzw. bei noch sehr gutem Allgemeinzustand (14 Tiere) bestimmt. Bei 7 von den 35 Tieren (= 20 %) fehlen nicht nur Nekrosen, sondern auch aus anderweitig erörterten Gründen (vgl. meine frühere Arbeit) überhaupt jegliche pathologischen Leberbefunde.

In den Lebern von 28 Tieren (= 80 %) habe ich verschiedene Nekroseformen nachweisen können, und zwar sind teils für sich allein, teils zu mehreren gleichzeitig Einzelnekrosen, Gruppennekrosen und Netznekrosen vertreten.

1. Vorkommen von Einzelnekrosen. Die in der Literatur bisher recht stiefmütterlich behandelten disseminierten Nekrosen einzelner Leberepithelien lassen das betreffende Organ makroskopisch durchaus unauffällig erscheinen. Grundsätzlich verstehen wir unter „echten“ Einzelnekrosen das isolierte Absterben ganz unregelmäßig über das Läppchengebiet verstreuter Leberzellen inmitten ihrer *völlig unveränderten* Nachbarzellen, denen sie meist eng anliegen (Abb. 1). Anatomisch nachweisbare Störungen im Bereiche des Blut- und Lymphcapillarsystems fehlen. Wir müssen entsprechend dem histologischen Aufbau 3 Formen von Einzelnekrosen unterscheiden.

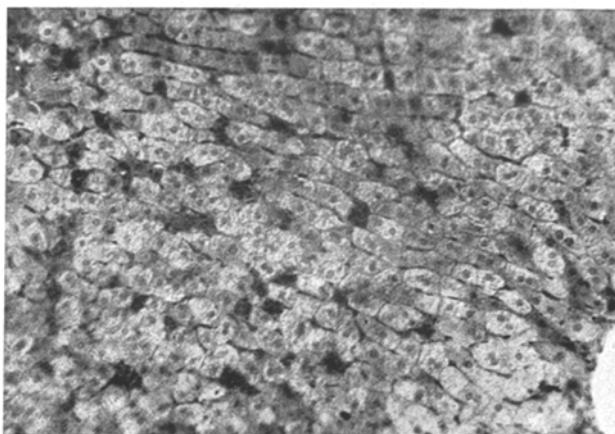


Abb. 1. Zahlreiche akute toxische Einzelnekrosen, leukocytenhaltig. K. 80, Lobus caudatus, Vergr. 137fach.

Teilweise noch im Bereich des Physiologischen liegen diejenigen Veränderungen, welche mit dem Begriff der sogenannten „dunklen“ Leberzellen (BÖHM) verbunden sind.

HELMKE hat diese Bilder als „Zellkollaps“ gedeutet und „die große Ähnlichkeit zwischen dem Erschöpfungsstadium nach erfolgter Ausstoßung des Sekrets und dem beginnenden Zelltod“ betont. Es scheint demnach die Entscheidung schwierig zu sein, wann wir von sicher irreversiblen, also nekrobiotischen Erscheinungen sprechen dürfen.

Veränderungen des *Zelleibs* sind wohl kaum als brauchbares Kriterium dafür anzusehen: Er ist meistens klein; oft stark verschmälert, stiftförmig. Das Plasma zeigt bei Hämalaun-Eosinfärbung einen gedeckten rötlichvioletten Farbton und erscheint dicht und homogen. Besondere Zelleinschlüsse wie z. B. Vacuolen oder Fetttröpfchen sind nicht sehr häufig zu finden.

Eher könnte man an Hand der *Kernbefunde* eine Grenze zwischen physiologischem Funktionszustand und beginnendem Zelltod ziehen. Zwar hält HELMKE auch die Pyknose der Kerne nach „Ausstoßung von Kernsubstanz ins Protoplasma“ noch für rückbildungsfähig. Doch dürfte wohl der *Grad* der Pyknose von ausschlaggebender Bedeutung sein! So scheinen mir die kleinen, stärkstens basophilen Kerne mit unregelmäßig eingefalteter Membran („Kernschrumpfung“,

SCHMAUS und ALBRECHT) und oft verschwommener Chromatinstruktur doch als ein sicheres Zeichen der Nekrose gelten zu müssen (Abb. 2) gegenüber den zwar auch hyperchromatischen und etwas verkleinerten, aber prallen Kernblasen der noch funktionsfähigen dunklen Zellen. Vereinzelt kann man übrigens in dunklen

Zellen auch eine Karyorrhexis als einwandfreien Beweis für den eintrtenden Zelltod beobachten.

Betreffs der Topographie der Einzelnekrosen ist erwartungsgemäß eine Übereinstimmung ihrer Lage mit der Verbreitung der kollabierten Zellen vorhanden. Außer ihrer Lokalisation in der Läppchenperipherie (HELMKE) erwähne ich noch das in einigen meiner Fälle auffallend gehäufte Auftreten von „dunklen“ Einzelnekrosen in der subkapsulären Zone der Leber.

Gegenüber diesen nicht immer ganz leicht zu beurteilenden und oft Grenzfälle darstellenden Befunden an dunklen Einzelzellen kann ich die folgenden Arten von Einzelnekrosen mit Bestimmtheit für stets pathologisch erklären. Es handelt sich bei der zweiten Form um charakteristische Bilder (Abb. 3).

Der Zelleib ist zwar meist auch etwas kleiner als der Durchschnitt der normalen Leberzellen, es kommt aber nicht zu solch augenfälligen, oft stiftförmigen Atrophien wie bei vielen dunklen Zellen. Die weiteren Veränderungen können entweder im Plasma oder am Kern beginnen. Ersteres ist oft ebenso homogen wie das der dunklen Zellen, aber im Gegensatz zu dem „gedeckten“ Farbton der letzteren wesentlich lichter, mit Eosin leuchtend rot gefärbt, ohne Beimischung von Violett. Besonders eindrucksvolle Bilder liefert häufig die Azanfärbung: Die hellblau gefärbten

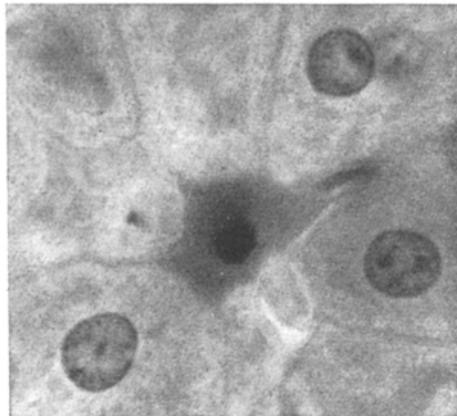


Abb. 2. Dunkle Einzelnekrose. K. 46, Lobus caudatus. Vergr. etwa 1100fach.

dunklen Einzelzellen kann ich die folgenden Arten von Einzelnekrosen mit Bestimmtheit für stets pathologisch erklären. Es handelt sich

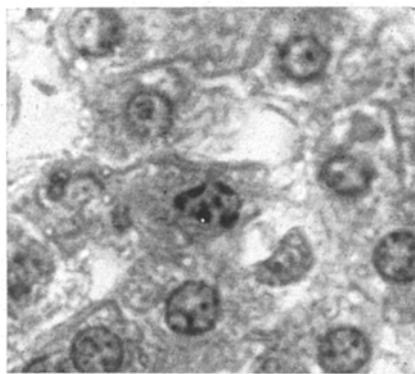


Abb. 3. Akute toxische Einzelnekrose, leukocytenfrei. K. 98, Lobus caudatus. Vergr. etwa 1000fach.

Einzelnekrosen kontrastieren grell gegenüber den zart rotgefärbten normalen, sowie den mehr bräunlichen „dunklen“ Leberzellen ihrer Umgebung. (Hell-eosinrotfärbung des Plasmas ohne gleichzeitige Homogenisierung dürfte nicht für beginnende Nekrose beweisend sein.)

Die Kerne können gelegentlich noch ganz normal erscheinen; meist aber weisen sie eine einwandfreie Karyorrhexis bzw. deren Vorstufe, eine kräftige Kernwandhyperchromatose, ab und zu auch eine Karyolysis oder Pyknose auf. —

Nur selten finden sich deutlich geschädigte Kerne innerhalb eines noch unversehrt erscheinenden Plasmas. In der Mehrzahl aber sind Zelleib und Kern gleich stark degenerativ verändert.

Soweit sich aus der relativ geringen Zahl dieser Einzelnekrosen in der vorliegenden Versuchsgruppe überhaupt bindende Schlüsse ziehen lassen, scheinen sie den äußeren Teil der intermediären Läppchenzone zu bevorzugen. Auch ganz in der Peripherie der Acini sind sie anzutreffen. Dagegen konnte ich sie in unmittelbarer Umgebung der Zentralvene nur ganz vereinzelt nachweisen.

Diese wohl durch Koagulation ihres Zellinhaltes charakterisierten Einzelnekrosen müssen auf Grund deutlicher histologischer Unter-

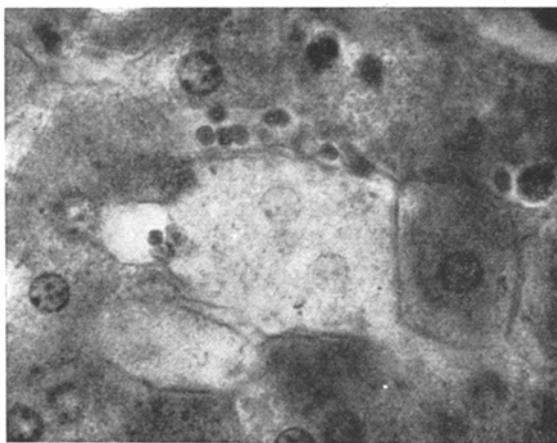


Abb. 4. Helle Einzelnekrose. K. 12, L. I. Vergr. etwa 540fach.

schiede von einem dritten nekrobiotischen Zellbilde abgetrennt werden: Das sind die von mir als „helle“ Einzelnekrosen bezeichneten Formen.

Diese kommen praktisch niemals für sich allein, sondern fast stets in Nachbarschaft sog. „Netznekrosen“ (HIYEDA) vor und liegen vorzugsweise in der peripheren, mehrfach aber auch in der intermediären Zone. Ihr Zelleib zeigt (zum Unterschied gegenüber den beiden anderen Arten von Einzelnekrosen) gleiche Größe wie die umgebenden ungeschädigten Leberzellen (Abb. 4). Ihr auffälligstes histologisches Kennzeichen ist die außerordentlich helle, fast glasklare Beschaffenheit des Protoplasmas, welches mit Eosin nur hauchartig rosa angefärbt wird und bei Sudanfärbung mehrfach geringe Fettmengen erkennen läßt.

Die Plasmastruktur der hellen Einzelnekrosen ähnelt stark derjenigen bei der „blasigen Entartung“ (B. FISCHER). Die Trennung dieser beiden Formen kann gelegentlich recht schwierig sein. Als einziges markantes Unterscheidungsmerkmal ist die verschiedene Zellgröße zu werten: Während die hellen Einzelnekrosen nämlich ein normales Zellvolumen besitzen, sind blasig entartete Zellen enorm vergrößert, direkt aufgebläht.

Alle übrigen Kennzeichen sind unsicher: Im allgemeinen ist das Plasma bei der blasigen Entartung feinst *vacuolär*, bei den hellen Einzelnekrosen dagegen fein *granuliert*; doch kommen auch in letzteren bläschenförmige Strukturen vor. Der Kern ist bei der blasigen Entartung stets stark pyknotisch, bei den hellen Einzelnekrosen vorherrschend karyolytisch (Abb. 4). Ab und zu erfaßt man auch

kleinere, mit dunklen Chromatinflecken bestäubte Kernblasen, selten zusammenhanglose Chromatinbröckel ohne Kernmembran. Vereinzelt habe ich aber auch in hellen Einzelnekrosen Pyknosen wie bei der blasigen Entartung entdeckt.

Wie es die spätere Auswertung unserer Versuchsergebnisse bestätigt, haben wir die Berechtigung dazu, mit den vorstehend beschriebenen histologischen Bildern *drei verschiedene Grundformen von Einzelnekrosen* zu kennzeichnen.

Man wird diese an distinkt gefärbten Schnitten von frisch fixiertem Material wohl meist ohne Schwierigkeiten voneinander unterscheiden können, wenngleich ich zugeben will, daß gelegentlich durch Kombination verschiedener ätiologischer

Faktoren Übergangsbilder vorkommen. — Der Einfachheit halber seien im übrigen die 3 Arten zunächst als „dunkle“, „gewöhnliche“ und „helle“ Einzelnekrosen bezeichnet.

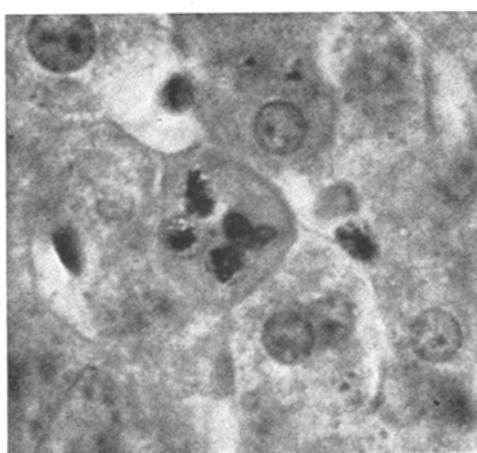
In verschiedenen Stadien des Bestehens von Einzelnekrosen kommt es zu sekundären Umbildungen der 3 Standardformen. Es handelt sich dabei einmal um allgemeine regressive Veränderungen, sodann um die Anwesenheit von weißen und roten Blutkörperchen im Protoplasma der Leberzellen.

Abb. 5. Akute toxische Einzelnekrose mit Leukozyten. K. 90, L. I. Vergr. etwa 1000fach.

Besonders häufig kommen beim Kaninchen polymorphkernige pseudoeosinophile — den neutrophilen des Menschen entsprechende — Leukozyten in den absterbenden Leberzellen vor; gelegentlich nur in Einzahl, besonders bei dunklen und hellen, ab und zu auch bei „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen. Zumeist aber beherbergen gerade die letzteren derartig große Mengen von Leukozyten (bis zu 20 und mehr!), daß der Zellkern verdeckt wird und die Zelle dann eine prall mit Leukozyten angefüllte Capillarbucht vortäuscht. Erst bei Musterung anderer Zellen desselben Präparates kann man die meist schwer geschädigten Zellkerne und die Zellumrisse mit Sicherheit erkennen (Abb. 5).

Die Leukozyten sind oft noch ganz intakt, manchmal aber schon stärker zerfallen. Chromatinbröckel in nekrotischen Zellen können also entweder von dem karyorrhektischen Leberzellkern oder den nekrotischen Leukozyten stammen. Manchmal liegen mehrere Leukozyten gemeinsam in einer größeren Vacuole des Leberzellprotoplasmas. — Nicht ganz selten sind Leukozyten in solchen Leberzellen vorhanden, welche histologisch noch nicht nachweislich nekrobiotisch sind. BIERMANN-DÖRR hat solche Bilder beim Menschen beschrieben und abgebildet. — Allein oder zusammen mit Leukozyten habe ich ferner in seltenen Fällen dieses Versuchsabschnitts einzelne oder zahlreiche frische Erythrocyten in Leberzellen angetroffen.

Verfolgt man das histologische Verhalten der nekrobiotischen Leberzellen über längere Zeit, so werden die „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen kleiner, runden



sich ab und lösen sich aus dem Zellverband. Da ihr Plasma dabei kompakter und undurchsichtig wird, ähneln sie allmählich nekrotischen dunklen Leberzellen, und beim Vorliegen formloser, eosinrot gefärbter Plasmaklümchen kann man dann überhaupt nicht mehr die formale Genese erschließen. Eine Ausnahme machen allein die hellen Einzelnekrosen, welche nach völligem Kernschwund immer noch einen großen, klar konturierten, durchsichtigen Zelleib behalten (Abb. 4).

Im Anschluß an die vorstehende, übrigens auch für die anderen Versuchsabschnitte dieser Arbeit gültige morphologische Beschreibung der Einzelnekrosen mache ich noch *quantitative* Angaben über ihr Vorkommen.

Unter den insgesamt 35 Kaninchen dieser Versuchsgruppe habe ich bei 25 Tieren (= 71,4%) Einzelnekrosen beobachtet. In 13 der 25 Fälle kommen 2 (oder sogar 3) der beschriebenen Formen von Einzelnekrosen gleichzeitig vor (allerdings nur bei 4 Tieren in nennenswerter Menge).

Bei 19 Tieren finden sich dunkle Einzelnekrosen (davon bei 13 nur in geringem, bei 6 aber in größerem Umfange). Die Zahl der dunklen Einzelnekrosen steigt übrigens nicht proportional der Menge der beim gleichen Tier vorhandenen ungeschädigten dunklen Zellen an.

„Gewöhnliche“ Einzelnekrosen sind 14mal nachzuweisen (= 56 % aller beobachteten Einzelnekrosen); darunter aber 10mal nur in sehr geringer Menge, bei 3 weiteren Kaninchen in mittlerem Maße und nur 1mal in größerer Zahl. Es überwiegen dabei die leukocytenhaltigen Formen. Erythrocyten habe ich daneben nur bei K. 29 gesehen.

Am seltensten sind helle Einzelnekrosen vorhanden. Sie kommen (vorwiegend ohne Leukocyten) andeutungsweise bei 3 Fällen, etwas reichlicher bei einem 4. vor.

Ehe jedoch aus diesen Zahlen bindende Rückschlüsse auf kausale Beziehungen zu dem experimentellen Lebervenenverschluß gezogen werden dürfen, müssen wir die erhobenen Befunde mit den entsprechenden der Kontrolltiere vergleichen, ferner etwa bestehende quantitative Unterschiede zwischen dem Vorkommen der Einzelnekrosen in den oberen Leberlappen einerseits, dem Lobus caudatus andererseits auswerten.

Bei 8 von den 11 Kontrolltieren (mit fehlender Blutstauung) habe ich jeweils mehrere kollabierte Zellen mit ausgesprochen schwerer Pyknose gefunden, an Zahl oft mehr als bei den Versuchstieren. Nur 3mal habe ich dunkle Einzelnekrosen vermißt.

Wesentlich anders steht es mit den „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen: Die Lebern von 8 Kontrolltieren sind *völlig frei* davon. Nur bei 3 Kaninchen konnte ich sie *ganz vereinzelt* antreffen. In Zahlen ausgedrückt handelt es sich dabei nur um etwa 1—3 meist leukocytenhaltige Einzelnekrosen in einem ganzen Gefrierschnitt von etwa 1,5—2,0 cm² Größe! Helle Einzelnekrosen ließen sich bei keinem der 11 Kontrolltiere nachweisen.

Was den Vergleich zwischen den oberen Leberlappen und dem Lobus caudatus anlangt, so habe ich mehrfach deutliche Unterschiede betreffs der Zahl der vorhandenen Einzelnekrosen festgestellt.

Vorausgeschickt sei, daß in dieser Versuchsgruppe 10mal (K. 8, 10, 12, 22, 28, 29, 30, 32, 38, 54) die Stauung auf die oberen Leberlappen beschränkt ist;

der Lobus caudatus zeigt hier also unbeeinflußte Durchblutungsverhältnisse. Am auffälligsten sind die Befunde bezüglich der „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen bei 3 Tieren: Während nämlich die Oberlappen zwar eine erhebliche Stauung (und dementsprechend eine starke vacuolige Degeneration), aber keine Einzelnekrosen aufweisen, sind diese im *nicht* gestauten (*vacuolenfreien!*) Lobus caudatus bei K. 29 (nach 2,5stündiger Venensperre) in erheblicher Menge, bei K. 28 (nach 4stündiger Sperre) zahlreich und bei K. 32 (nach 1,25stündiger Sperre) in geringem Maße vorhanden.

Auch bei den „hellen“ Einzelnekrosen kann man eine Bevorzugung des Lobus caudatus vor den Oberlappen bei 4 Tieren konstatieren. — Im Hinblick auf dunkle Einzelnekrosen sind die Unterschiede nicht so überzeugend.

Zusammenfassend müssen wir die Zahl der Einzelnekrosen in dieser Versuchsgruppe als relativ gering bezeichnen. Es wäre im übrigen irrig anzunehmen, daß alle erhobenen Befunde die unmittelbare Folge der dauernden Lebervenensperre darstellen. Sicherlich trifft das nicht für die „dunklen“ Einzelnekrosen zu, weil sie bei Kontrolltieren ohne jede Stauung in völlig gleicher Weise angetroffen werden.

Dagegen dürfte das Auftreten von hellen und vor allem von „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen mit ziemlicher Gewißheit in Zusammenhang mit den Kreislaufstörungen stehen. Als zunächst schwierig zu deutendes Ergebnis verdient das einseitige Vorkommen von zahlreichen leukocytenhaltigen „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen im normaldurchbluteten Lobus caudatus festgehalten zu werden, wogegen sie in den stärkstens gestauten und vacuolig degenerierten Oberlappen nicht vorhanden sind.

Was abschließend noch die *zeitlichen* Verhältnisse des Auftretens von Einzelnekrosen anlangt, so können sich die „hellen“ Formen ebenso wie die sie stets begleitenden „Netznekrosen“ sehr rasch ausbilden (in geringer Ausdehnung bereits nach 39 Min. langer Stauung).

Eine um nur weniges längere Versuchsdauer beanspruchen die „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen (bei K. 32 schon nach 1,25stündiger Venensperre in mäßiger Zahl vorhanden; bei K. 29 nach 2,5 Stunden und bei K. 28 nach 4 Stunden an Menge deutlich zugenommen). Interessanterweise sind in den ersten Versuchsstadien vorwiegend die leukocytenhaltigen Formen zu sehen, während in späteren Etappen (K. 12 nach 7 Stunden und K. 2 nach 4 Tagen) allmählich auch die Bilder ohne intracelluläre Einschlüsse von Blutkörperchen hervortreten.

Bei den „dunklen“ Einzelnekrosen habe ich entsprechende Beziehungen zwischen Menge ihres Auftretens und Stauungsdauer nicht mit Sicherheit nachweisen können.

2. Vorkommen von Gruppennekrosen. Hier soll zunächst nur eine rein morphologische Charakteristik des in der Literatur bisher wenig bekannten Begriffs der „Gruppennekrose“ gegeben werden.

Im Gegensatz zu den Einzelnekrosen kennen wir bei diesen nur eine *grundsätzlich einheitliche* Art des Absterbens. Jedoch ergeben sich entsprechend den wechselnden Versuchsintervallen verschiedene „altersmäßig“ abgestufte Befunde. Das äußert sich schon im *makroskopischen* Bild der insgesamt 11 positiven Fälle dieser Versuchsgruppe.

Während des 1. und anfangs des 2. Versuchstages ist die oberflächlich glatte Leber höchstgradig gestaut, deutlich vergrößert, gleichmäßig dunkelblaurot. Gegen Ende des 2. Tages läßt die venöse Hyperämie trotz unveränderter Venensperre allmählich nach. Gleichzeitig verkleinert sich die Leber wieder (vgl. LITTEENS ähnliche Befunde bei Ligatur der Nierenvene). Dafür tritt auf der Ober- und Schnittfläche eine gefelderte, scharf begrenzte dunkelrote Zeichnung zutage. Nach dem 3. Tage etwa blaßt die Leber immer mehr ab. Sie wird jetzt recht fest, ihre Oberfläche ist unregelmäßig fein gehöckert.

Bei der *histologischen* Beurteilung müssen wir zwischen den für uns wichtigen, über alle Versuchsetappen *konstant* erhalten bleibenden typischen „Gruppen-Eigenschaften“ einerseits und den mit zunehmender Stauungsdauer *wechselnden* „Alterungszeichen“ andererseits unterscheiden.

Außerordentlich charakteristisch für die Gruppennekrosen ist ihre absolut scharfe, oft wie mit dem Lineal gezogene *Begrenzung* (Abb. 6). Allmähliche Übergänge von normalen über wenig und zunehmend stärker geschädigte Zellen bis hinein in den endgültigen Nekrosebezirk bestehen nur selten. Allerdings kann *gelegentlich* ein Saum vacuolärer oder verfetteter Zellen den Nekroseherd umgeben. Meist aber liegen völlig unveränderte Leberzellen „diesseits der Grenzlinie“ unmittelbar neben schwerst nekrobiotischen Zellen „jenseits der Grenze“.

Weiterhin ist die *Gestaltung* der Gruppennekrosen typisch: Oft können sie zirkulär um die Zentralvene liegen. Dann verläuft ihr Rand fast genau parallel zu dem des GLISSONSchen Gewebes, so daß nur noch schmale Streifen normalen Lebergewebes in der Peripherie erhalten bleiben.

Besonders kennzeichnend aber ist die Ausbildung einer Sektorform, d. h. im gleichen Acinus berühren keilförmig nekrotische, mit ihrer Spitze an die Zentralvene stoßende Herde unmittelbar Nachbarkeile normalen Lebergewebes. Noch bedeutsamer ist das mehrfach beobachtete Unversehrtbleiben des direkt der V. centralis anliegenden ringförmigen Parenchymstreifens, während sich im intermediären Läppchenbezirk — durch eine scharfe Grenze von ersterem getrennt — schwere Nekrosen ausdehnen. Diesen Befund habe ich unter den 11 Fällen 3mal außerordentlich deutlich (K. 10, 36, 39), weitere 3mal angedeutet erhoben. Schließlich können auch rundliche oder ovale Herde vorkommen, die weder an das periportale Gewebe noch an die Zentralvene anstoßen (Abb. 7).

Von Bedeutung ist ferner die *konstant bleibende Größenausdehnung* der nekrotischen Bezirke. Die Annahme, diese müßten mit zunehmender Stauungsdauer allmählich an Umfang zunehmen, also progradient sein, erweist sich als irrig. Vielmehr ist Zahl und Größe der Gruppennekrosen von vornherein allein entsprechend der *Stärke* der Stauung festgelegt. Sind nur kleinere nekrotische

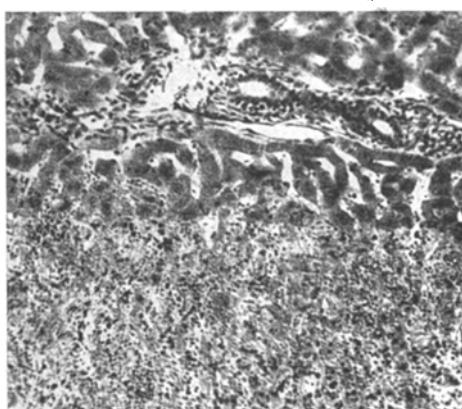


Abb. 6. Gruppennekrose beim Kaninchen.
Auffallend scharfe Begrenzung! K. 52, L. II.
Vergr. 122fach.

Herde vorhanden, war also die Stauung nur gering, so können viele Läppchen überhaupt völlig frei von Gruppennekrosen bleiben.

Schließlich finde ich von Anfang an innerhalb der Gruppennekrosen eine starke Erweiterung der Capillaren, die ganz plötzlich an der Grenzlinie des nekrotischen Herdes aufhört. In 8 meiner 11 positiven Fälle sind gleichzeitig zahlreiche Austritte von Erythrocyten in die weiten Drüsenschen Räume vorhanden, also intralobuläre Blutungen größerer Ausmaßes. Wichtig ist das Ergebnis bei K. 22: Obwohl die Gruppennekrosen den gesamten intermediären und zentralen Läppchen-Teil gleichmäßig einnehmen, sind Blutungen nur ringförmig in ersterem Bezirk vorhanden, während zentral eine seröse Entzündung ohne Blutung ausgebildet

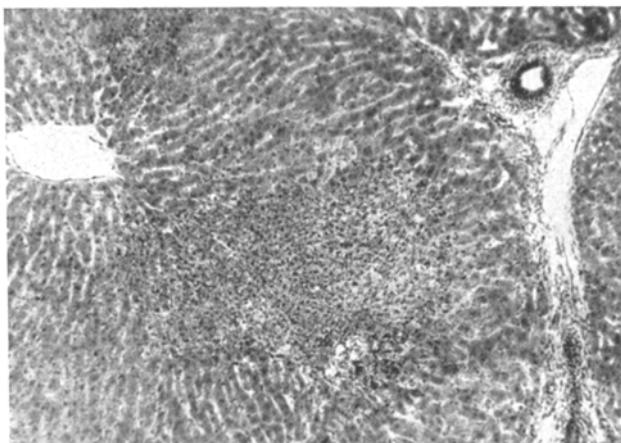


Abb. 7. Intermediär gelegene Gruppennekrose beim Kaninchen. K. 52, L. I.
Vergr. 54fach.

ist. Es kann also auch innerhalb der Nekrosen noch eine weitere Zonenbildung bestehen.

Neben diesen für alle Versuchsstadien gemeinsamen Merkmalen sind in anderen Beziehungen aber auch wechselnde Befunde zu erheben: Das ist vor allem die „Alterung“ der Nekrosen!

Obwohl der Nekrosebezirk von Anfang an mit festliegender Grenzlinie endgültig abgesteckt ist, was aus der gleichmäßigen Acidophilie des Zellplasmas und der allgemeinen Verschmälerung der Leberzellbalken innerhalb des vorgezeichneten Areals ersichtlich ist, setzen die nachweisbaren Zeichen der Nekrose an den Zellkernen doch nicht etwa schlagartig und gleichzeitig ein.

So sind in den ersten 8 Stunden (K. 35) neben vielfacher Karyorrhexis immerhin noch zahlreiche mikroskopisch ungeschädigt erscheinende Leberzellkerne vorhanden, welche sich vereinzelt bis zu 20 Stunden (K. 3) erhalten können. Erst nach Ablauf des 1. Tages befindet sich der gesamte Bezirk im annähernd gleichen Stadium der Nekrobiose, wobei die Bilder des Kerntodes variieren: oft Karyorrhexis, ziemlich viel Karyolysis, selten Pyknose oder bloße Kernschrumpfung. Zur gleichen Zeit trifft man auch die ersten kernlosen Zelleichen an. Nach dem 3. Tage sind keine Kernreste mehr vorhanden; nur noch eosinrot gefärbte Plasmashollen bilden neben geringen restlichen Chromatinbröckeln ein nekrotisches Trümmerfeld.

Die anfangs in großer Zahl in die Gruppennekrosen eingeschwärmt und dort oft umschrieben gehäuften Leukocyten, welche vorwiegend in den Capillaren, seltener intracellulär liegen, zerfallen sehr bald und nehmen später an Zahl ab. Umgekehrt proportional dem Schwund der Leberparenchymzellen fangen die von Anfang an ungeschädigten KUPFFERSCHEN Sternzellen zu schwollen und nach dem 2. Tage erheblich zu wuchern an.

Zwei genetisch wichtige Befunde bedürfen noch der Erwähnung: die vacuolige Degeneration und die seröse Entzündung. Über die erstere habe ich bereits früher betreffs dieser Fälle ausführlich berichtet. Die Bilder der serösen Entzündung konnte ich innerhalb der Gruppennekrosen bei 5 Kaninchen etwa bis zum 2. Tage

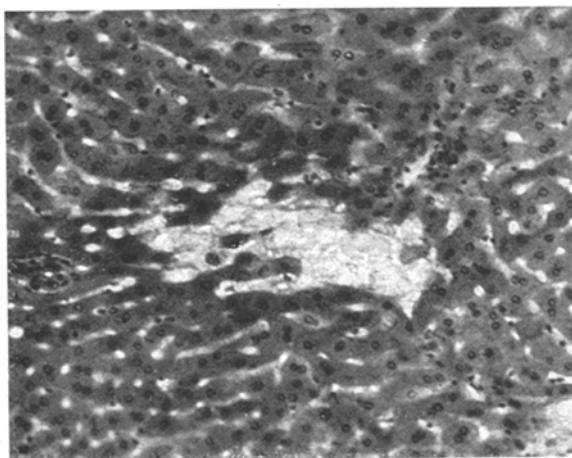


Abb. 8. Scharf begrenzte Netznekrose beim Kaninchen nach Lebervenensperre.
K. 6, L. II. Vergr. 144fach.

einwandfrei in den erythrocytenfreien Abschnitten der weiten DISSESCHEN Räume in Form flockiger Eiweißmassen nachweisen.

Bei 4 von den 11 positiven Fällen ist es mir gelungen, die Venensperre auf die Oberlappen der Leber zu beschränken. Dementsprechend sind nur hier ausgedehnte Gruppennekrosen vorhanden, wohingegen dieselben im nicht gestauten Lobus caudatus *völlig fehlen*.

3. Vorkommen von Netznekrosen. Bei 9 von den insgesamt 35 Kaninchen (= 25,7 %) habe ich kleinere Netznekrosen gesehen.

Nur bei K. 6 nach 2stündiger und bei K. 21 nach 3stündiger Venensperre sind sie erwähnenswert. Bei den übrigen 7 Tieren kommen in einem Präparat jeweils höchstens 2—3 kleinste Netznekrosen vor. Eine allen gemeinsame Capillarreaktion ist meist nicht erweisbar; im allgemeinen sind die Haargefäße ganz eng.

Wir können 2 verschiedene Formen von Netznekrosen unterscheiden. Die eine zeigt eine scharfe Kontur, streckt aber (im Gegensatz zu der „geschlossenen“ Form der Gruppennekrosen) fingerförmige, radiär verlaufende Ausläufer in die normale Umgebung hinein; auch liegen einzelne völlig erhaltene Leberzellen inmitten nekrotischer Nachbarn (Abb. 8). In manchen anderen Fällen bestehen statt der scharfen Grenze allmähliche Übergänge zum normalen Parenchym (s. unten, Abb. 9).

Die feineren histologischen Strukturen entsprechen den Befunden bei den hellen Einzelnekrosen: durchsichtiges und helles Plasma, meist lytische, vereinzelt karyorrhektische Kerne, keine sicheren Leukocyteneinschlüsse.

Die Differentialdiagnose gegenüber der ähnlich aussehenden blasigen Entartung (B. FISCHER) habe ich bereits bei Besprechung der hellen Einzelnekrosen erwähnt. Die Netznekrose ist leicht von der typischen „Wasservergiftung“ zu unterscheiden, da letztere stets zentral und streng zirkulär um die Zentralvene angeordnet ist, erstere aber *sektorförmig* und *oft peripher* liegt.

In 5 Fällen habe ich die Netznekrosen nur im ungestauten Lobus caudatus vorgefunden, dagegen nicht in den gestauten Oberlappen, ein Befund, welcher für die Klärung der kausalen Genese bedeutsam ist.

4. Gleichzeitiges Vorkommen mehrerer Nekroseformen in derselben Leber. Die beschriebenen Formen von Lebernekrosen habe ich nicht nur für sich allein, sondern in überwiegendem Maße zu mehreren gemeinsam beim gleichen Tier angetroffen.

Nur in 9 von den 28 Fällen kommt eine einzige Art von Nekrosen vor (je 3 Gruppennekrosen, dunkle und „gewöhnliche“ Einzelnekrosen). Von den übrigen 19 Fällen zeigen 11 das gleichzeitige Vorhandensein von 2 und die restlichen 8 Fälle das Nebeneinander von 3 oder gar 4 verschiedenen Nekrosebildern.

Dabei lassen sich gewisse *Gesetzmäßigkeiten* darin erkennen, wie bestimmte Nekroseformen in einer Leber gemeinsam vertreten sind.

In 8 Fällen finden sich dunkle Einzelnekrosen zusammen mit Gruppennekrosen; aber interessanterweise liegen dabei 3mal die letzteren isoliert in den gestauten Oberlappen, die dunklen Einzelnekrosen hingegen im nichtgestauten Lobus caudatus. (In 3 weiteren Fällen ist dieses Verhältnis angedeutet.) Bedenkenswert ist weiterhin eine Übereinstimmung im Vorkommen von Netznekrosen und gewöhnlichen Einzelnekrosen in 7 Fällen (davon 2mal beide nur im Lobus caudatus). Daß die hellen Einzelnekrosen stets gleichzeitig mit Netznekrosen vorhanden sind, wurde bereits erwähnt.

Dagegen scheinen sich gewisse andere Nekroseformen in ihrem Vorkommen in derselben Leber gegenseitig weitestgehend auszuschließen:

So habe ich gerade in den 4 Fällen mit einer größeren Zahl von „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen (K. 12, 28, 29, 32) die Gruppennekrosen vollkommen vermißt! Das wird unter anderem dadurch verständlich, daß sich gewöhnliche Einzelnekrosen nach *kurzen* Versuchsintervallen finden (K. 32 = $1\frac{1}{4}$ Stunden; K. 29 = $2\frac{1}{2}$ Stunden; K. 28 = 4 Stunden; K. 12 = 7 Stunden), während die Gruppennekrosen *längere* Zeit (mindestens 8 Stunden) bis zu ihrem ersten Erkennbarwerden benötigen.

An einen wichtigen weiteren Unterschied dieser beiden Nekrosearten sei abschließend erinnert: Bei isolierter Sperrung der oberen Lebervenen bevorzugen die gewöhnlichen Einzelnekrosen (ähnlich wie die dunklen) den ungestauten Lobus caudatus, die Gruppennekrosen dagegen gerade umgekehrt die stark gestauten oberen Leberlappen.

b) Vorübergehender Verschluß der Lebervenen.

In dieser Versuchsgruppe habe ich die Unterbindung der Lebervenen nach verschieden langer Dauer wieder gelöst und die insgesamt 16 Tiere anschließend noch kürzere oder längere Zeit unter äußerlich unbeeinflußten Durchblutungsverhältnissen weiterleben lassen.

Die Länge des Lebervenenverschlusses liegt zwischen $\frac{1}{4}$ und 4 Stunden (meist etwa $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ Stunden), die anschließende stauungsfreie Periode beträgt noch $\frac{1}{2}$ —21 Stunden. 3 Tiere sind nach 30 Min. (K. 48), 36 Min. (K. 61) und 90 Min. (K. 62) spontan eingegangen; 13 Tiere habe ich bei gutem Allgemeinbefinden getötet (Nackenschlag). Die genaue Versuchsdauer für jedes einzelne Tier ist in meiner oben zitierten Arbeit angegeben.

Bei diesen Experimenten kann man die Kreislaufverhältnisse bereits *makroskopisch* gut beurteilen:

Im unmittelbaren Anschluß an die Anlegung der Lebervenenligatur setzt sehr rasch eine Vergrößerung der vorliegenden Leberlappen ein. Sie recken sich innerhalb weniger Sekunden im Rhythmus des Pulses nach caudal über den Magen und die benachbarten Darmschlingen hinweg und werden dabei fest und dunkelblaurot.

Losst man nach einigen Stunden die Venensperre wieder, dann ist ein Blaß- und Kleinerwerden der vorher schwerst gestauten Leberlappen offensichtlich. Das Zeitmaß des Rückganges der venösen Hyperämie beträgt meist einige Sekunden, schwankt aber bei verschiedenen Tieren ziemlich erheblich, wofür u. a. wohl auch individuelle Faktoren anzuschuldigen sind.

In späteren Versuchsstadien (bis zu der maximalen Versuchsdauer von etwa 25 Stunden) bleiben die Lebern klein und blaß; nur zu einem Teil zeigen sie gelbliche Fleckungen oder dunkelrote Zeichnungen der Schnittfläche. Deutliche Höckerungen der Oberfläche habe ich vermißt.

Trotz der nicht unbeträchtlichen Quetschung der Gefäßwand während der bestehenden Venensperre habe ich in dieser Versuchsgruppe weder makroskopisch noch histologisch jemals eine Thrombose der Lebervenen beobachtet. — Bei 2 von den 16 Tieren (= 12,5%) konnte ich weder Nekrosen noch sonstige pathologische Veränderungen feststellen.

Die bei 14 Tieren (= 87,5%) erzielten verschiedenen Nekroseformen gleichen *qualitativ* ganz denjenigen der vorigen Versuchsgruppe. Dagegen ergeben sich erhebliche Unterschiede einmal in der Art der Durchblutungsverhältnisse; weiterhin in der Menge der aufgetretenen Nekrosen und in der wechselnden Verteilung derselben entweder auf die gestauten oberen Leberlappen oder auf den nicht gestauten Lobus caudatus; ferner in der Art der Kombination bzw. gegenseitigen Ausschließung der verschiedenen Nekroseformen.

Schließlich habe ich in dieser Versuchsgruppe wichtige Aufschlüsse über die Pathogenese der Nekrosen durch „*Etappenuntersuchung*“ gewonnen: Vermittels Probeexcision konnte ich mir Einblick in den

Zustand des Lebergewebes zur Zeit der Lösung der Venensperre verschaffen und die erhobenen Befunde mit denen am endgültigen Versuchsende, d. h. also nach längerer stauungsfreier Zeit vergleichen.

1. *Vorkommen von Einzelnekrosen.* Bei 13 von den insgesamt 16 Tieren dieser Versuchsgruppe (= 81,25 %) sind Einzelnekrosen der Leberparenchymzellen vorhanden; darunter 11mal mehrere Formen gleichzeitig.

Alle 13 Kaninchen zeigen *dunkle Einzelnekrosen*, davon 9 in starkem Maße. — In 11 Fällen konnte ich *gewöhnliche Einzelnekrosen* beobachten (= 84,6 % aller Einzelnekrosen dieser Gruppe). Das bedeutet gegenüber der vorigen Versuchsgruppe (mit nur 56 %) eine deutliche relative Steigerung. Außerdem aber sind diese Einzelnekrosen in 10 Lebern quantitativ *stark*, davon in 7 Fällen sogar *sehr reichlich* ausgebildet, während sie in Gruppe a nur in mittlerer Menge vorhanden sind.

Im Gegensatz zu dem meist nur sehr spärlichen Vorkommen von leukocytenfreien Formen der gewöhnlichen Einzelnekrosen in der Versuchsgruppe a finden sich dieselben jetzt in *ganz bedeutendem Maße*, so daß sie es mit den leukocythaltigen Einzelnekrosen an Zahl ohne weiteres aufnehmen können. In 2 Lebern liegen neben Leukocyten auch Erythrocyten innerhalb absterbender Leberzellen. — Besonders auffallend ist bei den Versuchen mit vorübergehender Venensperre das recht häufige Vorkommen von kernlosen Zelleichen in 6 Fällen.

Nur bei 3 Tieren sind ganz vereinzelt *helle Einzelnekrosen* aufzufinden. Sie sind also in dieser Versuchsgruppe noch seltener als in der vorigen ausgebildet.

Bezüglich der Verteilung der Einzelnekrosen auf die gestauten oberen Leberlappen einerseits, den von Stauung freien Lobus caudatus andererseits sind *deutliche Abweichungen* gegenüber den Versuchen mit ununterbrochener Lebervenenversperre festzustellen.

Es ist mir bei 9 von den 16 Tieren gelungen, den Lobus caudatus frei von passiver Hyperämie zu halten, wogegen die oberen Leberlappen deutliche Zeichen einer vorhanden gewesenen Stauung aufweisen (K. 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 57, 58). In 2 weiteren Fällen (K. 62, 63) zeigt zwar auch der Lobus caudatus die Folgen einer venösen Blutüberfüllung, aber wesentlich geringeren Grades als die Oberlappen.

Während ich bei Versuchsgruppe a in den dauernd gestauten oberen Leberlappen keine gewöhnlichen Einzelnekrosen, im *nichtgestauten* Lobus caudatus dagegen eine größere Zahl derselben festgestellt habe, kann ich ein gleiches Verhalten nur bei einem einzigen Tier dieser Versuchsgruppe (K. 48) wiederfinden, welches *bereits 0,5 Stunden* nach Lösung des Lebervenenverschlusses spontan verendete.

Bei 9 Tieren aber, welche noch *längere Zeit nach Lösung* der Venensperre gelebt haben, enthalten jetzt auffallenderweise auch die *oberen Leberlappen* eine sehr erhebliche Zahl von gewöhnlichen Einzelnekrosen (also ganz im Gegensatz zur Versuchsgruppe a mit dauernder Stauung).

Nur bei 2 von diesen 9 Tieren mit reichlich vorhandenen gewöhnlichen Einzelnekrosen in den oberen Lappen zeigt auch der zugehörige Lobus caudatus gleich starke Veränderungen, während letzterer bei 4 Tieren eine wesentlich geringere Zahl derselben enthält und bei den restlichen 3 Tieren sogar völlig frei von ihnen ist.

Betreffs der dunklen und hellen Einzelnekrosen lassen sich keine sicheren Unterschiede gegenüber der Versuchsgruppe a angeben.

Als aufschlußreich erweisen sich vergleichende Untersuchungen über das Vorkommen von Einzelnekrosen im „Etappenversuch“ (s. oben).

Bei 14 von den 16 Tieren habe ich wenige Minuten nach Lösung der Venenligatur eine Probeexcision aus dem vorderen Rande des Lobus sinister lateralis vorgenommen. Hierbei ergeben sich auffällige Unterschiede bezüglich der *gewöhnlichen Einzelnekrosen*: Diese sind bei 6 Kaninchen zur Zeit der Lösung der Lebervenenligatur (d. h. nach etwa 2,5—3,5stündiger Stauung) in den oberen Leberlappen (ausweislich der Probeexcision) *noch nicht* vorhanden, während ich sie hier nach anschließendem längeren stauungsfreien Intervall (d. h. im Sektionspräparat) *sehr zahlreich* nachweisen konnte. Bei diesen Tieren scheinen also die gewöhnlichen Einzelnekrosen in den oberen Leberlappen *erst dann* zu entstehen, wenn letztere nach Aufhören der Stauung wieder gehörig durchblutet werden!

Gegen diese Feststellung spricht auch nicht der Befund von *vereinzelten* gewöhnlichen Einzelnekrosen in den zur Zeit der Lösung der Venensperre entnommenen Probeexcisionen bei 3 anderen Tieren dieser Versuchsgruppe; denn im Verlauf der anschließenden stauungsfreien Zeit hat sich auch hier ihre Zahl noch ganz beträchtlich vermehrt.

Auch bei den dunklen Einzelnekrosen läßt sich durch Vergleich der Probeexcisionen mit den Sektionspräparaten eine Vermehrung während der stauungsfreien Versuchsperiode nachweisen, allerdings nicht in so auffälligem Maße wie bei den gewöhnlichen Einzelnekrosen. Die Zahl der hellen Einzelnekrosen ist zu gering, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können.

2. Vorkommen von Gruppennekrosen. In dieser Versuchsgruppe mit vorübergehender Lebervenensperre habe ich unter insgesamt 16 Tieren 11 mal (= 68,8 %) die Ausbildung von Gruppennekrosen erzielt.

Der *histologische* Befund entspricht bezüglich der charakteristischen Gestaltung, Begrenzung und Lage der Gruppennekrosen weitestgehend den in Versuchsgruppe a beschriebenen Bildern. Einen nicht zu unterschätzenden Vorteil bietet für die pathogenetische Klärung auch der Gruppennekrosen wiederum der „Etappenversuch“: Denn wie ich es mit Sicherheit bewiesen habe, kann eine teils zirkuläre, teils sektor- oder fleckförmig gestaltete vacuolige Degeneration in gleich große und gleichgestaltete Nekroseherde übergehen (s. meine frühere Arbeit).

In 5 von den 11 positiven Fällen sind die nekrotischen Areale außerordentlich ausgedehnt, in 3 weiteren noch als groß zu bezeichnen. Bei den restlichen 3 Fällen finden sich nur vereinzelte, meist subkapsulär gelegene, keilförmige Herde.

Zum Unterschied von Versuchsgruppe a habe ich bei diesen Versuchen mit nur vorübergehender Venensperre viel häufiger den Befund eines auffälligen Verschontbleibens der am weitesten zentral im Leberläppchen gelegenen Parenchymzellen erhoben: Während dieses Bild unter den 11 positiven Fällen der Gruppe a lediglich 3mal deutlich, 3 weitere Male nur andeutet vorhanden ist (s. oben), sind in Gruppe b bei 8 (von 11) Kaninchen relativ breite, der Zentralvene direkt anliegende Parenchymstreifen völlig lebensfrisch. *Die Gruppennekrosen liegen hier also bevorzugt intermediär* (Abb. 7). Es handelt sich dabei durchwegs um Tiere, welche bei gutem Allgemeinzustand getötet wurden.

Auch bezüglich des Verhaltens der Capillaren innerhalb der nekrotischen Bezirke besteht ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen.

Nach meinen früheren Untersuchungen hat als Anlaß für die Ausbildung fettfreier Vacuolen eine aktive, örtliche Capillarerweiterung zu gelten. Eine solche habe ich nun ebenfalls sowohl bei *dauender Stauungshyperämie innerhalb* der aus der vacuoligen Degeneration hervorgegangenen Gruppennekrosen als auch *zur Zeit der Lösung* der Venenligatur im Bereich derjenigen vacuolig degenerierten Herde gesehen (Probeexcision), welche sich später erwiesenermaßen in Gruppennekrosen umwandeln.

Untersucht man aber *einige Zeit nach Lösung* der Lebervenensperre (etwa ab 0,5 Stunden), so kann die vorher in der Probeexcision nachgewiesene Capillarerweiterung oft geschwunden sein. Beispielsweise ist besonders bei K. 56 und 60, weniger bei 47 und 55 das Capillarlumen innerhalb der Nekrosen vielfach wieder eng.

In 4 anderen Fällen erweisen sich die Capillaren allerdings als stellenweise dilatiert bzw. mäßig erweitert; in 3 weiteren Fällen sind sie noch so weit geblieben wie zur Zeit der Probeexcision (K. 52, 57, 62). Die Ursache für diese auch nach Aufhören der Stauung andauernde Capillarerweiterung dürfte aber jetzt wohl nicht mehr eine *aktiv* aufrecht erhaltene Gefäßreaktion darstellen. Es handelt sich vielmehr entweder um eine Capillarlähmung oder um eine Entlastungshyperämie (vgl. RÖSSLE); denn bei den betreffenden Fällen sind die den auffällig weiten Capillaren anliegenden Parenchymzellen stark atrophisch. Dagegen haben die Capillaren dann ein *enges Lumen*, wenn eine solche Verschmälerung der Leberzellbalken fehlt. (Bei K. 47 konnte ich beide Formen nebeneinander im gleichen Präparat beobachten.)

Einzelne Erythrocytenaustritte bzw. mittelstarke Blutungen innerhalb der Nekrosen sind bei 5 Tieren vorhanden, welche gleichzeitig umschriebene Bilder der serösen Entzündung erkennen lassen.

Die sogenannten „Alterungszeichen“ der nekrobiotischen Herde entsprechen in den Grundzügen etwa denen der Versuchsgruppe a.

Im einzelnen aber scheint die Entwicklung der Nekrosen nach Lösung der Venenligatur einen etwas anderen Verlauf als bei dauernder Blutabflußsperre zu nehmen. Anfänglich entwickelt sich nämlich die Nekrose nach Aufhören der venösen Hyperämie *rascher* als bei anhaltender Stauung; denn während sich in Versuchsgruppe a nach 8 Stunden (K. 35) zahlreiche und nach 20 Stunden (K. 3) immerhin noch vereinzelte unveränderte Leberzellkerne nachweisen lassen, sind in Gruppe b bereits nach 9 (K. 60) bzw. 9,5 Stunden (K. 49) praktisch keine normalen Zellkerne mehr vorhanden. Es sei noch erwähnt, daß in den Randgebieten der Gruppennekrosen die Nekrotisierung der Parenchymzellen vielfach weiter fortgeschritten ist als in ihrem Inneren.

In späteren Versuchsstadien verlangsamt sich das Tempo: So habe ich noch nach 23 (K. 52) bzw. fast 25 Stunden (K. 55) keine kernlosen Zelleichen gefunden, welche bei Dauerstauung schon nach 23 Stunden vorhanden sind (K. 10). — Auch in dieser Versuchsgruppe sind reichlich Leukocyten inmitten der Nekrosen, zum Teil auch innerhalb absterbender Leberzellen selbst vorhanden.

In auffallendem Gegensatz zu den oberen Leberlappen mit deutlich ausgebildeten, oft sehr ausgedehnten Gruppennekrosen *fehlen* dieselben in allen Fällen im *Lobus caudatus* *vollständig*!

Man könnte nun meinen, der Lobus caudatus sei stets von venöser Hyperämie völlig verschont geblieben, wie ich es ja experimentell angestrebt und vielfach auch erreicht habe. Diese Annahme trifft aber nur auf 8 (der 11) Fälle zu, in denen dieser Lappen tatsächlich keinerlei auf eine Blutstauung hinweisende Befunde (wie z. B. eine vacuolige Degeneration) aufweist.

Schwierigkeiten der Deutung ergeben sich aber bei jenen restlichen 3 Fällen (K. 60, 62, 63), bei denen im Lobus caudatus Gruppennekrosen zwar fehlen, aber eine deutliche vacuolige Degeneration vorliegt (s. unten).

3. *Vorkommen von Netznekrosen.* Die in dieser Versuchsgruppe beobachteten Netznekrosen unterscheiden sich nach histologischem Aufbau, Zahl und Größe kaum von denen der vorigen Versuchsgruppe.

Sie sind bei 4 von den 16 Kaninchen (= 25 %) vorhanden, darunter 2 mal in geringer, 2 mal in etwas größerer Menge (K. 52, 63).

Nur in zwei Punkten bestehen beachtenswerte Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen a und b.

So habe ich die Netznekrosen bei dauernder Stauung (Gr. a) in 5 Fällen isoliert im *nichtgestauten Lobus caudatus* angetroffen, wogegen sie in den erheblich venös-hyperämischen oberen Leberlappen nicht zu finden sind. Dagegen sind in 3 Fällen der Versuchsgruppe b nach längerem stauungsfreien Intervall die Netznekrosen in den oberen Leberlappen gegenüber dem zugehörigen Lobus caudatus *eindeutig vermehrt* anzutreffen.

Während ich ferner die Netznekrosen bei Dauerstauung fast ausschließlich in den *kurzfristigen* Versuchen (0,5—3 Stunden) und nur ganz vereinzelt nach 7—8 Stunden vorgefunden habe, sind sie in den Fällen mit wieder gelöster Venensperre noch nach 10, ja nach 23 Stunden (K. 52) vorhanden.

4. *Gleichzeitiges Vorkommen mehrerer Nekroseformen in derselben Leber.* Auch bei nur vorübergehender Blutabflußsperre kommen vielfach die verschiedenen Nekroseformen gehäuft in derselben Leber vor.

Noch seltener als in Versuchsgruppe a ist eine Nekroseart allein vertreten, nämlich nur bei 2 von den 14 positiven Fällen (K. 50 zeigt dunkle Einzelnekrosen, K. 55 Gruppennekrosen).

Bei 3 Tieren kombinieren sich zwei und bei 7 Kaninchen drei oder vier Nekrosebilder. Ja sogar fünf Formen, nämlich dunkle, gewöhnliche, helle Einzelnekrosen, Gruppen- und Netznekrosen sind bei den restlichen 2 Tieren (K. 51 und 63) gemeinsam vorhanden.

Die früher festgestellten Gesetzmäßigkeiten betreffend die obligatorische Koppelung bestimmter Nekroseformen in derselben Leber bestehen auch in Versuchsgruppe b. Allerdings ist eine auffallend wechselseitige Verteilung bestimmter Nekrosen auf die oberen Leberlappen einerseits, den Lobus caudatus andererseits in Gruppe b nicht nachweisbar.

So kommen dunkle Einzelnekrosen und Gruppennekrosen sogar 10mal gemeinsam vor; aber erstere liegen jetzt auch in den oberen Leberlappen, während sie in Gruppe a eigenartigerweise ausschließlich im Lobus caudatus zu finden waren. — Ebenso ist das gleichzeitige Vorkommen von Netznekrosen und gewöhnlichen Einzelnekrosen wieder vollauf zu bestätigen; jedoch liegen beide nunmehr in überwiegender Zahl in den oberen Leberlappen, während sie in Versuchsgruppe a den nicht gestauten Lobus caudatus offensichtlich bevorzugten. Ebenso ist das stete Beisammenliegen von hellen Einzelnekrosen und Netznekrosen auch in Gruppe b zu verzeichnen.

Die auffallende und für die spätere Deutung der Genese sehr wichtige Tatsache, daß sich in Versuchsgruppe a die gewöhnlichen

Einzelnekrosen und die Gruppennekrosen in ihrem Vorkommen in der Leber *gegenseitig weitestgehend ausschließen*, habe ich in Gruppe b *nicht* bestätigen können! Auch die bei *dauernder* Stauung erwiesene Bevorzugung des Lobus caudatus durch die gewöhnlichen Einzelnekrosen besteht bei diesen Versuchen *nicht*!

Vielmehr habe ich in 8 (!) von 14 Fällen in den *oberen* Leberlappen gewöhnliche Einzelnekrosen und Gruppennekrosen nebeneinander im gleichen Präparat gefunden (darunter 5mal alle beide in *erheblicher* Stärke). Daneben sind 5mal gleichzeitig auch im Lobus caudatus gewöhnliche Einzelnekrosen ausgebildet, aber allerdings in deutlich geringerer Zahl als in den *oberen* Leberlappen. Gruppennekrosen fehlen im Lobus caudatus vollkommen!

Wir werden für diese zunächst nur schwierig zu übersehenden Verhältnisse auf Grund weiterer Ergebnisse eine verständliche Erklärung finden!

B. Blutzuflußsperrre.

Entsprechend der doppelten Blutversorgung der Leber durch Pfortader und Leberarterie ergeben sich für die experimentelle Blutzuflußsperrre drei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten.

Man kann einmal die A. hepatica und zum anderen die Vena portae jede für sich oder aber drittens beide Gefäße gleichzeitig unterbinden. Die Lebervenen sind in allen diesen Versuchen stets ganz unberührt geblieben.

Der Abschnitt B umfaßt 58 Versuche. Bei 27 Kaninchen habe ich nur die zu den *oberen* Leberlappen führenden Gefäße ligiert, den Blutzufluß zum Lobus caudatus dagegen völlig unbehindert gelassen. — Im Unterschied zum Versuchsabschnitt A, in welchem mir federnde Metallklammern für den Lebervenenverschluß als sehr geeignet erschienen waren, habe ich im Abschnitt B fast ausschließlich mit Fadenunterbindung gearbeitet.

I. Gleichzeitige Unterbindung von Arteria hepatica und Vena portae.

Bei 44 Kaninchen habe ich den *gesamten* Blutzufluß durch gleichzeitige Unterbindung der A. hepatica und der V. portae im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale restlos gedrosselt.

Der Einwand, es wären mir dabei technisch etwa einzelne akzessorische Arterienäste entgangen, wird durch das Ergebnis meiner Experimente voll entkräftet; denn ich erzielte in den meisten Fällen eine Totalnekrose der betreffenden Leberlappen! — Der in dieser Versuchsguppe aus technischen Gründen erfolgten Mitunterbindung des Ductus choledochus kommt wegen des völligen Sistierens der Galleproduktion keine besondere Bedeutung zu.

Grundsätzlich spielen bei Unterbindung der Pfortader auch außerhalb der Leber gelegene Einflüsse eine oft entscheidende Rolle. So ist eine ununterbrochene Ligatur des gesamten Truncus Vena portae mit längerem Leben unvereinbar, ohne daß bei diesen *kurzen* Versuchszeiten etwa schon der spezielle, durch die fehlende arterielle Blutversorgung bedingte Ausfall der Leberfunktion eine wesentliche Rolle spielt.

Um eine längere Versuchsdauer erzielen zu können, muß man entweder die Ligatur rechtzeitig genug wieder lösen (Versuchsgruppe b) oder aber einen gewissen Teil des Pfortaderquerschnitts für eine ungehinderte Durchströmung frei lassen (Versuchsreihen β).

a) Dauernder gleichzeitiger Verschluß der A. hepatica und V. portae.

In dieser Versuchsgruppe mit insgesamt 19 Tieren habe ich die gleichzeitige, vollständige Unterbindung der A. hepatica und V. portae bis zum Versuchsende belassen.

a) Blutzufußsperrre zu allen Leberlappen (10 Tiere). Wenn der Hauptstamm der Pfortader völlig ligiert wird, dann überleben die Kaninchen praktisch selten länger als etwa 1 Stunde.

Nicht maßgebend ist die Versuchsdauer bei 4 Tieren, bei denen an der Unterbindungsstelle (wohl durch den zu fest angezogenen Faden) eine schwere Blutung verursacht wurde. Der Spontantod erfolgte nach 7 (K. 88), 20 (K. 72, 92) und 30 Min. (K. 94). — Die übrigen 6 Kaninchen dagegen, bei denen die Operation ganz glatt, ohne Blutung erfolgte, verendeten spontan nach 35 Min. (K. 68, 86), 40 Min. (K. 69, 83, 91) und 54 Min. (K. 84).

Makroskopisch fällt unmittelbar nach Anlegung der Gefäßligatur das außerordentlich rasche Kleiner- und Bläßwerden der Leber auf. Daran ist wohl kaum der mangelnde Blutzfluß allein schuld; es handelt sich vielmehr um eine aktive Gefäßverengerung als ursächliche Folge des Verschlusses der zuführenden großen Gefäße, worauf u. a. RICKER bei der Lehre des anämischen Infarkts hingewiesen hat. Die Leberlappen verlieren ihren Turgor, die vorderen scharfen Ränder schlagen leicht um; beim Einschnitt entleert sich kein Blut. — Am Versuchsende bietet die Leber noch das gleiche Bild dar. Im Gegensatz zu ihr weisen der Magen-Darmtrakt und die Milz eine starke Hyperämie auf.

Der *histologische* Befund ist in dieser Versuchsreihe außerordentlich enttäuschend, da sich irgendwelche Nekrosen in einer über die Norm vermehrten Menge nicht finden.

Helle Einzelnekrosen, Gruppen- und Netznekrosen fehlen vollständig. Nur dunkle und gewöhnliche Einzelnekrosen sind *ganz vereinzelt* anzutreffen (d. h. 1—2 in einem ganzen großen Gefrierschnitt!), wie wir es ja bereits von unseren Kontrolltieren her kennen. Die Capillaren sind bei 8 Tieren eng, bei 2 zentral unbedeutend erweitert.

β) Blutzufußsperrre nur zu den oberen Leberlappen (9 Tiere). Bei 9 Kaninchen habe ich *nur die zu den oberen Leberlappen* führenden Äste der A. hepatica und V. portae unterbunden. Die freie Durchgängigkeit der zum Lobus caudatus führenden großen Gefäße ist dagegen völlig unverändert erhalten geblieben, wie es u. a. die Präparation bei der Sektion erwiesen hat.

Dementsprechend sind die Versuchsergebnisse auch wesentlich von denen der 1. Versuchsreihe unterschieden! Einmal überleben die Tiere den Eingriff jetzt erheblich länger, da infolge der unverändert glatten Durchblutung des Lobus caudatus noch etwa $1/5$ des Gesamtquerschnitts der Pfortader als „Notventil“ für den Abfluß aus ihrem Wurzelgebiet zur Verfügung steht.

Wenn ausnahmsweise der Lobus caudatus sehr klein ist und nur etwa $\frac{1}{6}$ der Gesamtleber ausmacht, dann reicht der Abfluß aus dem Pfortadersystem nicht mehr aus und es kommt zum raschen Spontantod.

So sind 4 von den 9 Kaninchen spontan verendet (K. 116 nach 3,75 Stunden; K. 117 nach 6 Stunden; K. 71 nach 7 Stunden). Bei letzterem besteht eine frische Thrombose einiger größerer Venenäste im Lobus caudatus. K. 46 überlebte nur 2 Stunden, weil es aus einer versehentlichen Verletzung der Pfortader verblutete.

Die übrigen 5 Tiere habe ich jedoch bei noch relativ gutem Allgemeinbefinden getötet (K. 40 nach 3,5 Stunden; K. 70 nach 4 Stunden; K. 41 nach 8,5 Stunden, K. 64 nach 9,5 Stunden; K. 67 nach 10 Stunden). Etwa ab 8 Stunden nach der Unterbindung werden die Tiere allerdings etwas apathisch, sie reagieren nur noch träge und zeigen Neigung, sich auf die Seite zu legen.

Weiterhin ist der morphologische Befund der Leber in dieser Versuchsreihe erheblich von dem in der vorigen verschieden. Das läßt sich schon *makroskopisch* erkennen:

Während in den kurzfristigen totalen Unterbindungsversuchen die ganze Leber blaß und kollabiert ist, fangen die in dieser Versuchsreihe isoliert von der Blutzufuhr abgeschnittenen oberen Lappen nach etwa 2 Stunden an, sich trotz unverändert anhaltender Blutzufußsperrre fleckig zu röten. Von etwa 7stündiger Versuchsdauer ab schwellen die anämischen Leberteile allmählich an, sie bekommen eine schlaffe, teigige Konsistenz, die inneren Teile erweichen breiig, wogegen die subkapsuläre Zone eine festere Konsistenz behält. Die Ober- und Schnittflächenfarbe wird schmutzig rötlich, erstere allerdings vorwiegend an den Stellen, wo sich zwei Leberlappen dicht aufeinanderliegend direkt berühren.

Dagegen behält der unverändert durchblutete Lobus caudatus auch bei längster Versuchsdauer von 10 Stunden seine frische Farbe und feste Konsistenz. (Nur bei K. 71 ist er wegen der Venenthrombose infarziert.) — Magen-Darmkanal und Milz sind mir in dieser Versuchsreihe nicht besonders aufgefallen.

Zum Unterschied von den negativen histologischen Befunden bei den kurzfristigen Anämieversuchen (Reihe α) finden sich bei Versuchsreihe β in den von jeder Blutversorgung abgeschnittenen oberen Leberlappen *ausgedehnteste autolytische Massennekrosen* (wie es ja schon makroskopisch zu vermuten war), in dem dauernd durchbluteten Lobus caudatus dagegen *sehr zahlreiche gewöhnliche und dunkle Einzelnekrosen*. Bemerkenswerterweise kommt es aber weder in den oberen Leberlappen noch im Lobus caudatus jemals zur Ausbildung von Gruppennekrosen!

In den anämischen oberen Leberlappen betrifft die autolytische Nekrose ziemlich gleichmäßig das gesamte Leberparenchym (mit Ausnahme der subkapsulären Zone). Diese Nekrobiose nimmt mit ansteigender Versuchsdauer *an Intensität* allmählich zu: Anfänglich (d. h. bis zu 4 Stunden) besteht nur eine geringe Lockerung des Lebergefüges. Von etwa 6 Stunden ab fällt aber eine weitestgehende Dissoziation des Leberparenchyms auf: die Leberzellbalken werden schmal, die einzelnen jetzt abgerundeten Leberzellen liegen nur locker aneinandergereiht. Ihr Plasma ist grobkörnig. Dagegen lassen die Zellkerne außer einer unbedeutenden Verkleinerung und beginnenden Hypochromasie keine nennenswerten morphologischen Abweichungen erkennen, obwohl sie doch sicher schon tot sind. Niemals finden sich Pyknose oder Karyorrhexis.

Nur bei 3 Kaninchen bestehen außerdem noch ziemlich ausgedehnte Netzenkrosen (bei K. 67 nur in unmittelbarer Nachbarschaft des Gallenblasenbettes,

bei K. 40 und 41 aber mitten im Lebergewebe). Bei letzteren ist die Begrenzung ganz unscharf; sie sind konzentrisch um größere Gallengänge angeordnet (Abb. 9). (Wegen ihrer Größe sind sie übrigens schon mit bloßem Auge als feine galleggriene Stippchen erkennbar). Nirgends Einzelnekrosen in den oberen Leberlappen. Capillaren entsprechend der makroskopisch erkennbaren, fleckweise verteilten Rötung stellenweise dilatiert.

Der Befund im Lobus caudatus ist völlig anders: Hier fehlen autolytische Nekrosen. Dafür sind gewöhnliche und auch zum Teil dunkle Einzelnekrosen sehr stark vertreten. Hinsichtlich ihrer Menge besteht eigenartigerweise kein deutliches Abhängigkeitsverhältnis von der Versuchsdauer; denn schon bei



Abb. 9. Unscharf begrenzte, zirkulär um einen Gallengang gelegene Netznekrose beim Kaninchen. K. 81, Lobus caudatus, Vergr. 54fach.

relativ kurzfristigen Intervallen sind reichlich leukocytenhaltige gewöhnliche Einzelnekrosen vorhanden, welche an Zahl kaum zunehmen. In 2 Fällen (K. 40, 117) auch einzelne Erythrocyten im Plasma! Dagegen scheint eine gewisse relative Verschiebung im Altersaufbau der Einzelnekrosen stattzufinden, indem in späteren Versuchsstadien die leukocytenfreien Formen derselben vermehrt vorhanden sind; ebenso wie auch kernlose Zelleichen.

Nur bei K. 70 kommen im Lobus caudatus kleinere Netznekrosen vor. Diese gleichen aber nicht den unscharf begrenzten, zirkulär um Gallengänge angeordneten Formen, wie wir sie in den autolytischen oberen Leberlappen kennengelernt haben, sondern sie entsprechen mehr der scharfbegrenzten, oft intermediär gelegenen Art, die in Versuchsabschnitt A bei den Stauungsversuchen beschrieben worden ist.

Anderer Natur sind die Befunde im Lobus caudatus des K. 71, bei welchem die unbeabsichtigten Spontanthrombosen teils in Pfortader-, teils in Lebervenenästen komplizierte Durchblutungsverhältnisse geschaffen haben, welche u. a. zu einer ähnlichen, allerdings später eingetretenen Autolyse wie in den oberen Leberlappen und zu entsprechenden Netznekrosen geführt haben. (In Versuchsguppe b werden wir verwandte Befunde kennenlernen!)

b) Vorübergehender gleichzeitiger Verschluß der A. hepatica und V. portae.

Löst man den vollständigen Verschluß der beiden zuführenden Blutgefäße nach einer bestimmten Zeit wieder, so bilden sich in den vorübergehend anämisch gewesenen Leberlappen in offensichtlich enger Abhängigkeit von der Dauer der Blutzufußsperre ganz verschiedene Befunde aus.

Ebenso wie in der vorigen sind auch in dieser Versuchsgruppe mit insgesamt 25 Tieren zwei getrennte Reihen danach zu unterscheiden, ob *alle* Leberlappen von der experimentellen Anämie betroffen werden, oder ob letztere auf die *oberen* Lappen beschränkt ist, der Lobus caudatus aber ungehindert durchblutet wird.

a) Bei insgesamt 20 Tieren habe ich den *Hauptstamm* der Pfortader nebst der Arteria hepatica für eine Dauer von 16 Min. bis maximal 170 Min. völlig verschlossen. Die Zeit des Überlebens nach Lösung der Ligatur ist ganz verschieden.

6 von den 20 Tieren verendeten spontan im *unmittelbaren Anschluß* an die Wiedereröffnung der zuführenden Blutbahn, nachdem die vorherige Blutzufußsperre zwischen 30 und 70 Min. gedauert hatte.

Bei 2 dieser Kaninchen (K. 73, 76) glaubte ich als Ursache für den raschen Eintritt des Todes zunächst eine Blutung anzuschuldigen zu müssen, welche infolge Pfortaderverletzung beim Lösen der Ligatur eintrat.

Erstaunlich ist jedoch der rasche Eintritt des Todes bei den anderen 4 Tieren, bei welchen eine Blutung vermieden wurde. Anstatt daß sich die (allerdings schon relativ stark geschädigten) Tiere nach Eintritt normaler Durchblutungsverhältnisse erholen, verenden sie wenige Sekunden bis Minuten später spontan, nachdem sie noch einige tiefe Atemzüge gemacht haben. Als Beweis für die tatsächlich wieder in Gang gekommene Blutdurchströmung der Leber sehe ich ihre von der vorher bestanden habenden Anämie nunmehr deutlich unterschiedene Hyperämie an.

Der histologische Befund bei den 6 Tieren ist düftig: Weder Gruppen- noch Netz- oder Massennekrosen kommen vor, dunkle Einzelnekrosen nur vereinzelt bei 2 Tieren. Allein gewöhnliche Einzelnekrosen sind bei 4 von den 6 Kaninchen vorhanden, davon 3mal aber nur sehr gering (d. h. kaum mehr als bei Kontrolltieren). — Nur K. 73 zeigt auffallenderweise eine *große Zahl* von ihnen (meist leukocytenhaltig). Dieser Befund scheint zunächst im Widerspruch zu allen anderen zu stehen; doch wird die Deutung erleichtert (s. unten), wenn ich vermerke, daß bei diesem Tier die Sektion *ausnahmsweise* erst etwa 1 Stunde nach der kurz vor dem Spontantode erfolgten Lösung der Gefäßunterbindung durchgeführt wurde!

Die übrigen 14 Kaninchen haben die Lösung der Blutzufußsperre *längere Zeit* überlebt.

Die Wiederdurchblutung findet übrigens nicht sofort nach Eröffnung der großen Gefäße statt, sondern setzt nur sehr allmählich ein, wobei größere fleckförmige Bezirke noch lange anämisch bleiben.

Die histologische Untersuchung deckt 3 verschiedene Leberbefunde auf: Einmal fehlt bei 3 Kaninchen jede Nekrosebildung in der Leber.

Es handelt sich dabei um nur kurzfristige Unterbindungen der großen Blutgefäße von 16 Min. (K. 74), 25 Min. (K. 97) und 30 Min. (K. 95). Lediglich dunkle Einzelnekrosen scheinen etwas vermehrt.

Sehr interessant sind dagegen die Befunde bei 10 anderen Kaninchen. Hier treten nämlich *gewöhnliche Einzelnekrosen in einer teilweise unerhört großen Zahl* auf, wie ich sie in anderen Versuchen in diesem Ausmaß nicht wieder gesehen habe!

Die Verteilung der Nekrosen auf die oberen Leberlappen oder den Lobus caudatus ist meist ziemlich gleichmäßig; nur bei 4 Tieren ist eine einseitige Bevorzugung aus besonderen Gründen erkennbar (s. unten).

Bei 6 von den 10 Tieren hält sich die Zahl der Einzelnekrosen noch in mittleren Grenzen, bei den anderen 4 Kaninchen aber findet man sie *außerordentlich reichlich in jedem Gesichtsfeld* (Abb. 1). Die leukocytenhaltigen Formen herrschen stets vor. In 5 Fällen sind *auch rote Blutkörperchen* in zugrunde gehenden Leberzellen eingeschlossen, gelegentlich (besonders K. 80!) *in solch großartiger Menge*, daß man zunächst eine mit Erythrocyten gefüllte Capillarerweiterung vor sich zu haben glaubt. Es kommen aber auch viele absterbende Leberzellen *ohne* Leukozyten- oder Erythrocyteneinschlüsse vor, ebenso recht oft kernlose Zelleichen. Dunkle Einzelnekrosen sind meist nur spärlich vorhanden.

Die günstigste Versuchsdauer, um derartig eindrucksvolle Befunde zu erzielen, liegt bei einer von 65 Min. (K. 110) über 75 Min. (K. 80) und 96 Min. (K. 90) bis zu 128 Min. (K. 78) anhaltenden völligen Blutzuflußsperre. Die Länge der anschließenden Wiederdurchblutung scheint nicht so wesentlich zu sein; sie beträgt bei den 4 Versuchen mit stärksten Veränderungen 5 (K. 110) bis 10,5 Stunden (K. 80).

Die dritte Möglichkeit des Ausgangs der vorübergehenden Blutzuflußsperre ist sehr unerwünscht, aber bei längerer Dauer derselben kaum vermeidbar; es handelt sich um das Auftreten von Spontanthrombosen in der Pfortader oder den Lebervenen.

Es kommt dadurch zu unkontrollierbaren Durchblutungsstörungen und damit zur Ausbildung von Nekroseformen, welche erst *sekundär* bedingt sind und sich nur bei genauer Kenntnis der Strömungspathologie der Leber verstehen lassen. — Warum einmal die Äste der Vena portae, ein andermal die Venae hepaticae betroffen werden, läßt sich nicht immer erkennen (s. unten). Bei 6 Tieren habe ich je 2mal eine Thrombose entweder der Pfortader- oder der Lebervenenäste gesehen, in den restlichen 2 Fällen Spontanverschlüsse beider Stromgebiete nebeneinander in ein und demselben Leberlappen.

Im allgemeinen treten solche unbeabsichtigten Thrombosen erst nach längerer Gefäßligatur auf (etwa nach 75 Min. und mehr), doch habe ich schon nach 20 Min. (K. 93) eine umschriebene *Lebervenenthrombose* beobachtet. Letztere verschließt mit Vorliebe die von der Gegend des Gallenblasenbettes kommende Vene, so daß es hier zur Infarzierung und Ausbildung von Gruppennekrosen kommt.

Die Pfortaderthrombose betrifft meist alle oberen Leberlappen. Ihre Folge ist eine konfluierende autolytische Massennekrose mit makroskopisch breiiger Erweichung. Daraus muß mit Notwendigkeit außerdem ein völliger Verschluß der A. hepatica gefolgt werden, die anscheinend nach Lösung der Ligatur in solchen Fällen überhaupt nicht wieder durchgängig wird. Andernfalls könnte es ja gar nicht zum Untergang des Leberparenchymas kommen, da alleiniger Pfortaderverschluß nicht zur Nekrose führt (s. unten).

Auch muß der Befund von oft noch deutlich erkennbaren, ziemlich zahlreichen gewöhnlichen Einzelnekrosen inmitten der allgemein beginnenden autolytischen Nekrobiose erwähnt werden; ein Zeichen dafür, daß in diesen Fällen die Pfortaderthrombose erst *eine geraume Zeit nach Lösung* des Gefäßverschlusses eingetreten ist — im Gegensatz zu anderen Tieren, bei denen sich in den erweichten oberen Leberlappen *keine* gewöhnlichen Einzelnekrosen nachweisen lassen, obgleich diese im zugehörigen Lobus caudatus reichlich vorhanden sind.

Schließlich habe ich in 7 von den 14 Fällen (und zwar bevorzugt in solchen mit Spontanthrombosen) auch teilweise größere Netznekrosen gesehen: Sie liegen dann entweder unscharf begrenzt in den autolytischen Lappen, oder sie treten in der scharf begrenzten, oft mit hellen Einzelnekrosen vergesellschafteten Modifikation im Lobus caudatus dann auf, wenn dieser außerdem reichlich gewöhnliche Einzelnekrosen beherbergt.

β) Vergleichsweise habe ich noch bei 5 Tieren *nur die zu den oberen Leberlappen führenden Äste* der Pfortader und Leberarterie vorübergehend unterbunden.

Die Ligatur wurde dann nach 1,5—3 Stunden wieder gelöst, wonach die Kaninchen noch mehrere Stunden weiterlebten. — Nur K. 98 endete spontan 7 Stunden nach Lösung der Gefäßligatur, die anderen 4 Tiere wurden nach 3 bis 10stündiger wieder freigegebener Durchblutung bei gutem Allgemeinbefinden getötet.

Die Befunde dieser Versuchsreihe unterscheiden sich nicht wesentlich von denjenigen der vorigen. Es finden sich zahlreiche gewöhnliche Einzelnekrosen mit und ohne Leukocyten- und auch Erythrocyteneinschlüssen, auch mehrere Zelleichen (3 Fälle), ferner als Folgen von Spontanthrombosen 3mal autolytische Erweichungen der oberen Leberlappen und 1mal eine Infarzierung des vorderen Teils des Lobus dexter medialis mit Auftreten von Gruppennekrosen. Die Thrombenbildung wird durch die besonders lange Dauer der Anämie von maximal 3 Stunden begünstigt. 3mal kommen Netznekrosen vor.

Einige Tatsachen sind jedoch besonderer Erwähnung wert: So ist einmal die Zahl der auftretenden gewöhnlichen Einzelnekrosen niemals so erheblich wie in Versuchsreihe α. Ferner fällt das deutliche Überwiegen derselben in den oberen Leberlappen gegenüber dem Lobus caudatus auf, vorausgesetzt, daß es sich nicht um durch Spontanthrombosen komplizierte Fälle handelt. Und drittens habe ich in manchen Fällen auffallend *zahlreiche Mitosen* der Leberzellen entdeckt (besonders bei K. 101, 122 Min. lange Anämie, Tötung nach 8 Stunden).

II. Isolierte Unterbindung der Vena portae.

Bei 6 Kaninchen habe ich die Vena portae isoliert unterbunden. Die Arterienäste und der Gallengang wurden stets geschont.

Da die völlig Ligatur des Pfortaderhauptstammes bekanntlich zum baldigen Spontantod der Tiere führt, habe ich mich bemüht, nur die den oberen Leberlappen zugehörigen Äste zu verschließen, damit durch die Möglichkeit des Abflusses eines Teils des Pfortaderblutes durch den Lobus caudatus hindurch eine längere Lebensdauer erreicht wird.

Bei K. 112 wurde jedoch durch ungünstige Lage des Fadens auch der zum Lobus caudatus führende Pfortaderast versehentlich mit abgeschnürt; deshalb Spontantod nach 50 Min. — K. 114 verblutete sich innerhalb von 25 Min. aus der Operationsgegend. Bei beiden Tieren keine erwähnenswerten Leberveränderungen.

Bei den restlichen 4 Kaninchen, bei denen der operative Eingriff ohne Zwischenfälle durchgeführt werden konnte, enthält der *Lobus caudatus* *reichlich gewöhnliche Einzelnekrosen*; hingegen fehlen dieselben in den *oberen Leberlappen*, welche übrigens bei intakter arterieller Blutversorgung noch nach 10 Stunden (K. 115) *durchaus lebensfrisch* sind.

Selbst die sonst so „empfindliche“ Gegend des Gallenblasenbettes ist nichtnekrotisch. Es bestätigen also unsere Versuche die bekannte Tatsache, daß die Zufuhr portalen Blutes für die Erhaltung des Lebensfähigkeit der Leberzellen nicht unbedingt notwendig ist.

Während nach nur 55 Min. langer Versuchsdauer (K. 113) noch keine nennenswerten Veränderungen bestehen, sind nach 115 Min. langer isolierter Unterbindung der oberen Pfortaderäste (K. 121) und erst recht nach 7 Stunden (K. 118) und 10 Stunden (K. 115) im *Lobus caudatus zahlreiche gewöhnliche Einzelnekrosen* vorhanden, welche neben Leukocyten oft auch Erythrocyten enthalten. Mehrfach sind Netznekrosen, ab und zu auch einige helle Einzelnekrosen ausgebildet.

III. Isolierte Unterbindung der Arteria hepatica.

Die Folgen der isolierten Unterbindung der Leberarterie sind schon von mehreren Untersuchern an verschiedenen Versuchstieren exakt überprüft worden (s. unten). Trotzdem habe ich einige gleichartige Experimente durchgeführt, um brauchbares Vergleichsmaterial zu meinen anderen Versuchsergebnissen zu gewinnen.

Bekanntlich genügen schon einzelne Anastomosen, um den Erfolg der Arterienligatur zu vereiteln. So habe ich bei 2 von den insgesamt 7 Tieren keine Nekrosen gesehen. — Bei den 5 anderen Kaninchen sind dagegen teilweise umfangreiche Lebergebiete schon nach 9stündiger Anämie total nekrotisch (K. 103, 119); bevorzugt werden die ventralen Abschnitte des Lobus dexter und sinister medialis.

In gleicher Weise wie früher handelt es sich auch hier um konfluierende autolytische Massennekrosen, als deren Ursache ich eine infolge des Arterienverschlusses aufgetretene ausgedehnte Thrombosierung von größeren Pfortaderästen nachgewiesen habe.

Innerhalb des makroskopisch breiig erweichten, histologisch erheblich dissoziierten Lebergewebes treten in direkter Nachbarschaft größerer Gallengänge auch Netznekrosen auf.

Bei K. 107 sind im ventralen Teil des Lobus dexter medialis als Folge einer autoptisch mit Sicherheit nachgewiesenen Spontanthrombose des dem Gallenblasenbett unmittelbar benachbarten Lebervenenastes auch Gruppennekrosen vorhanden. — Gewöhnliche und helle Einzelnekrosen sowie Gruppennekrosen ohne begleitende Lebervenenthrombose habe ich nicht, dunkle Einzelnekrosen nur selten beobachtet.

Bei der vorstehenden Schilderung meiner Versuchsergebnisse habe ich nur die wichtigsten Befunde berührt. Einzelheiten, auch die Beziehungen zur Verfettung und Glykogenablagerung mußten unerwähnt bleiben, um die Arbeit nicht über Gebühr zu verlängern. Aus diesem Grunde unterlasse ich es auch, die Bedeutung der subkapsulären sog. „heterolytischen Nekrosen“ (RÖSSLE) zu erörtern,

welche in vollständig anämischen Leberlappen durch Einwirkung der „gewebsfeindlichen“ Bauchhöhlenflüssigkeit von außen her entstehen (LETTERER, TERBRÜGGEN u. a.).

Auswertung der Befunde hinsichtlich der kausalen Genese der Nekrosen.

Überblicken wir die Ergebnisse meiner experimentellen Untersuchungen, so habe ich in der Kaninchenleber bei rein mechanischem, mehrfach variiertem Verschluß der großen Blutgefäße insgesamt 7 verschiedene Formen von Nekrosen auftreten sehen: und zwar die dunklen, gewöhnlichen und hellen Einzelnekrosen, die von mir als Gruppennekrosen bezeichneten Veränderungen, ferner konfluierende autolytische Massennekrosen und schließlich 2 Arten von Netznekrosen.

Wenn wir im folgenden versuchen, die kausale Genese dieser Nekrosen kritisch zu ergründen, so können wir auf Grund unserer übersichtlichen Versuchsanordnungen von vornherein mehrere ätiologische Faktoren mit Sicherheit ausschließen.

Mechanische Traumen sind in keinem Falle das auslösende Moment, da die Operationen unter größter Schonung des Lebergewebes durchgeführt wurden. Insbesondere liegt der Lobus caudatus außerordentlich geschützt in der Tiefe der Bauchhöhle. — *Bakterien* können keine Rolle spielen, da stets unter voller Asepsis gearbeitet wurde; auch habe ich bei keinem Tier eine Peritonitis nachgewiesen. Aus dem gleichen Grunde kommt auch die Einwirkung von Bakterientoxinen nicht in Frage. — Sog. *Lebergifte* wurden nicht eingeführt. So gelangte niemals Chloroform, sondern immer nur Morphin-Äther zur Anwendung. Letztere Narkoseart bedingt keine anatomisch erkennbaren Schäden, wie es Kontrolluntersuchungen erweisen. — Schließlich fällt auch der ganze Kreis *allergischer Vorgänge* aus, da ich keine Antigene beigebracht habe. Auch dürfte der *Mangel bestimmter spezifischer Eiweißbausteine* in unseren ja meist sehr kurzfristigen Versuchen sicherlich keine Rolle spielen.

Obwohl wir somit eine große Zahl von Ursachen ohne weiteres außer Betracht lassen können, bleiben doch noch eine ganze Menge anderer Möglichkeiten der kausalen Genese offen. Am wichtigsten erscheint mir die Überprüfung der Wirkung eines *Sauerstoffmangels*.

Dieser pflegt ja oft bei Kreislaufstörungen teils allgemein, teils lokal aufzutreten, wobei er einmal die Leberepithelien direkt schädigen kann oder auf dem Umwege über Capillarwandveränderungen (Dysorie) zur Nekrose führt.

Es dürfen daneben aber auch andere Faktoren nicht vergessen werden, wie die Folgen eines *erhöhten Blutdrucks* (Stauungsdruck!) sowie die Einwirkung körpereigener chemischer Substanzen, z. B. diejenige der „aus ihren Schranken getretenen“ *Galle* oder anderer *endogen entstandener, die Leber schädigender Produkte*.

Das können einmal durchaus physiologische, aber aus bestimmten Gründen in übermäßiger Menge auftretende Stoffe sein (z. B. Kohlensäure und andere Stoffwechselendprodukte); es kann sich jedoch auch um nicht vollständig abgebauta Stoffwechselzwischenprodukte (besonders toxisch wirkende Eiweißzerfallsstoffe)

oder aber um Verbindungen handeln, welche durch ganz abwegige Reaktionen im Gefolge der Kreislaufstörungen neu entstehen.

Ich werde im folgenden den Nachweis erbringen, daß mehreren der in unseren Experimenten beobachteten Nekroseformen jeweils eine grundsätzlich verschiedene kausale Genese zukommt und beginne mit den *Einzelnekrosen*.

Ihre morphologischen Charakteristica habe ich im vorangehenden Kapitel festgelegt und von „echten“ Einzelnekrosen dann gesprochen, wenn *einzelne* Leberepithelien innerhalb eines sonst *völlig unveränderten* Lebergewebes absterben (Abb. 1).

Dagegen handelt es sich nur um „*Pseudo-Einzelnekrosen*“, wenn innerhalb eines größeren, von Anfang an eindeutig begrenzten, in seiner Gesamtheit sicher dem Untergange geweihten Bezirks einige Leberzellen bereits einwandfreie nekrobiotische *Kernveränderungen* aufweisen, ihre Nachbarzellen aber noch nicht. Beiden gemeinsam sind jedoch degenerative *Plasmaveränderungen* mannigfacher Art (Acidophilie, Verfettung, vacuolige Degeneration u. a.). Es liegen also in solchen Fällen nicht *isolierte* Zellschädigungen, sondern nur graduell verschiedene, stellenweise schon weiter fortgeschrittene Absterbeerscheinungen vor, z. B. innerhalb „geschlossener“ Gruppennekrosen (s. oben) oder zentraler Läppchennekrosen, wie es schon ALFRED NARATH und STECKELMACHER erwähnen.

„Echte“ Einzelnekrosen sind in der Literatur bisher meist nur als Nebenbefund erwähnt und in ihrer Bedeutung wenig gewürdigt worden.

Oft werden sie in ihrer Eigenart gar nicht erkannt, so von OLGA BIERMANN-DÖRR, welche über das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen beim Menschen berichtet. — GLOGGENGIESSE hat sie nach experimenteller Zufuhr von Histamin und Streptokokken beschrieben, RAUM erwähnt sie nach Injektion enormer Mengen von physiologischer Kochsalzlösung beim Hund, GRUMBRECHT und LOESER nach Gaben von verestertem Dioxymäthylstilben. OGATA hat sie nach Unterbindung des Ductus choledochus auftreten sehen, und HELMKE betont ihr Vorkommen im Zusammenhang mit dem Zellkollaps. Nach jüngsten Untersuchungen (KALK und BÜCHNER, KÜHN u. a.) spielen sie bei der Hepatitis epidemica eine wesentliche Rolle.

Hinsichtlich ihrer Bedeutung meint RÖSSLE, es handele sich nur um die Zeichen eines physiologischen Verschleißes, während nach GLOGGENGIESSE ihre „Massenhaftigkeit ... doch mehr für degenerative Zellschädigungen mit Nekrosen“ spräche und als Folge der Giftwirkung gedeutet werden müsse.

Um zu einer endgültigen Beurteilung ihrer Entstehungsursachen und Bedeutung kommen zu können, muß man aber die *verschiedenen* von mir beschriebenen Formen von Einzelnekrosen auseinanderhalten, was bisher nicht berücksichtigt wurde.

Ich gebe RÖSSLE darin ohne weiteres Recht, daß die von mir „dunkle“ Einzelnekrosen genannten, aus kollabierten Einzelzellen (HELMKE) hervorgehenden Formen als Zeichen einer physiologischen Abnutzung gedeutet werden müssen, selbst wenn sie etwas gehäuft auftreten. Wir haben sie ja auch bei unseren unbeeinflußten Kontrolltieren beobachtet. Man kann die Art ihrer Nekrose am treffendsten als eine „chronische“ Nekrobiose, als ein allmähliches, fast „physiologisches“ Verlöschen einer alten, funktionell ausgedienten Zelle kennzeichnen.

Charakteristisch ist dafür die fortgeschrittene Verdichtung von Plasma und Kern (Pyknose). Leukocyten fehlen meist.

Wie es unsere Versuche ergeben haben, können jedoch die dunklen Einzelnekrosen unter bestimmten pathologischen Umständen mengenmäßig deutlich zunehmen. Es dürfte sich hierbei um Einwirkungen handeln, welche einen erhöhten Zellverschleiß bedingen. Da nun die Zahl der dunklen Einzelnekrosen oft derjenigen der gewöhnlichen Einzelnekrosen parallel ansteigt, so könnte daraus vielleicht auf gewisse verwandtschaftliche Beziehungen beider Nekroseformen und damit auch auf ähnliche Entstehungsursachen geschlossen werden (s. unten).

Im Gegesatz zu diesen noch in den Rahmen des Physiologischen fallenden dunklen Formen muß ich die von mir zunächst behelfsweise mit „gewöhnlich“ bezeichneten Einzelnekrosen als durchaus pathologische Befunde ansehen! Sie sind normalerweise nur in äußerst spärlicher Menge in der Leber vorhanden, können aber unter bestimmten Verhältnissen *außerordentlich rasch und in beängstigender Menge* zunehmen (z. B. in Versuchsgruppe B, I, b, α).

Nicht leicht ist die Beantwortung der Frage nach ihrer kausalen Genese! Werten wir zunächst die morphologisch faßbaren Tatsachen aus, so scheint mir *das Fehlen primärer Capillarveränderungen* in ihrer unmittelbaren Umgebung besonders wichtig zu sein. Nach KALK und BÜCHNER sind auch die bei Hepatitis epidemica auftretenden Einzelnekrosen nicht als Folge von Durchblutungsstörungen aufzufassen.

Dagegen ist es durchaus denkbar, daß sekundäre Schädigungen rückwirkend von der sterbenden Leberzelle aus auf das anliegende Capillarwandstück übergreifen (s. unten).

Es müssen also Noxen vorliegen, welche *direkt die Zelle selbst treffen*, d. h. sog. „epitheliotoxische“ Schädigungen, um mit RÖSSLÉ zu sprechen. Da ich nun oft in vorübergehend völlig anämisch gemachten Leberlappen (Versuchsgruppe B I b) jeweils nach Wiederdurchblutung zahlreiche gewöhnliche Einzelnekrosen auftreten sah, könnte man versucht sein, an die Auswirkungen eines erheblichen Sauerstoffmangels zu denken.

Wir wissen aus den Unterbindungsversuchen LITTENS an der Nierenarterie, daß tatsächlich nach vorübergehender 1,5—2stündiger Anämie Epithelnekrosen auftreten. Diese werden allerdings erst nach länger dauernder Wiederdurchblutung histologisch erkennbar, weil dazu die „heterolytische“ Wirkung des aktiven Blutplasmas notwendig ist, welche ja schon von WEIGERT und LITTEN richtig geahnt, neuerdings von RÖSSLÉ, SCHÜRMANN u. a. exakt nachgewiesen und in ihrer „nekrophanerotischen“ Wirkung auch von BÜCHNER anerkannt wurde.

Diese zunächst bestechende Annahme, die vorübergehend unterbrochene Sauerstoffzufuhr sei die Ursache des Auftretens der gewöhnlichen Einzelnekrosen, erweist sich jedoch bei kritischer Würdigung mehrerer von mir experimentell belegter Tatsachen als kaum haltbar!

So ist es schon schwer verständlich, daß bei Ligatur und anschließender Wiedereröffnung *aller* Äste der Pfortader und Leberarterie viel zahlreichere Einzelnekrosen auftreten als in jenen Experimenten, in welchen *nur die zu den oberen Leberlappen führenden* großen Gefäße *für genau dieselbe Zeit* gesperrt werden. Die Wirkung der Anämie gleicher Dauer müßte doch für die Ausbildung von Einzelnekrosen in den oberen Leberlappen stets gleich sein!

Ferner habe ich in Versuchsgruppe B, I, a, β immer dann, wenn die zu den *oberen Leberlappen* führenden Äste der V. portae und A. hepatica unterbunden waren, die Blutzufuhr zum *Lobus caudatus* aber dauernd *völlig unangetastet* blieb, trotzdem in letzterem *sehr reichlich Einzelnekrosen* auftreten sehen.

Man könnte hier nun zunächst einwenden, trotz frei durchgängiger A. hepatica hätte im Lobus caudatus doch eine verminderte arterielle Durchblutung und damit auch ein zu geringes Sauerstoffangebot vorgelegen; denn wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, hat die Sperrung der V. portae nicht nur örtliche, sondern auch *allgemeine* Kreislaufstörungen in Form einer Senkung des gesamten arteriellen Blutdrucks zur Folge. Darauf haben schon ERNST FRÄNKEL, LITTEK, STOLNIKOW, THACHER u. a. hingewiesen.

Zur Entkräftung dieses berechtigten Einwandes habe ich die Versuche mit isolierter Unterbindung der zu den oberen Leberlappen führenden Pfortaderäste durchgeführt. Wie es diese Experimente nun erweisen, besteht trotz der bedeutenden Blatabflußbehinderung im Pfortadersystem eine *völlig ausreichende* arterielle Durchblutung der oberen Leberlappen; denn selbst nach 10stündiger Versuchsdauer (K. 115) sind diese noch ganz lebensfrisch (während sie ja nach dem gleichen Versuchsintervall bei verschlossener Leberarterie bereits weitestgehend autolytisch geworden sind). Wenn aber die arterielle Durchblutung für die oberen Leberlappen ausreichend ist, dann muß das gleiche auch für den Lobus caudatus desselben Tieres gelten. Trotzdem finden sich in ihm reichlich Einzelnekrosen, nicht jedoch in den oberen Leberlappen!

Es liefert somit dieser Befund, daß beim gleichen Tier im Lobus caudatus reichlich Einzelnekrosen vorhanden sind, während sie in den von derselben A. hepatica durchbluteten oberen Leberlappen fehlen, einen ausreichenden Beweis dafür, daß selbst dann, wenn tatsächlich im Gefolge des weitgehenden Pfortaderverschlusses eine Senkung des allgemeinen Blutdrucks und damit eine verringerte arterielle Durchblutung der Leber eingetreten sein sollte, diese allein doch nicht die unmittelbare Ursache für die Ausbildung von Einzelnekrosen sein kann.

Ähnliche Rückschlüsse lassen übrigens ja auch die Versuche mit isolierter experimenteller Unterbindung der A. hepatica zu, bei welchen trotz einer sicher bestehenden starken Hypoxämie doch echte Einzelnekrosen fehlen.

Wenn nun auch erwiesenermaßen nicht etwa ein *absoluter* Sauerstoffmangel die Ursache für das Auftreten der Einzelnekrosen darstellt, so könnte man doch immerhin (in Anlehnung an Gedankengänge BÜCHNERS in der Herzpathologie) ein „Mißverhältnis“ zwischen dem bei erhöhter Arbeitsleistung notwendigen Sauerstoffbedarf und dem tatsächlich vorhandenen Sauerstoffangebot, d. h. also einen *relativen* Sauerstoffmangel annehmen.

Denn infolge der zu etwa $\frac{4}{5}$ verlegten Blutabflußbehinderung (Verhältnis der Gesamtmasse der oberen Leberlappen zu derjenigen des Lobus caudatus etwa wie 4:1) kommt es zu einer nicht unbedeutenden venösen Hyperämie im Pfortaderwurzelgebiet und damit auch zu einem gesteigerten Angebot von allerlei abbaubedürftigen Stoffwechselprodukten. Der Lobus caudatus hat also eine stark vermehrte Stoffwechselleistung aufzubringen bei nicht entsprechend erhöhter Sauerstoffzufuhr. Im Gegenteil! Während der Stauung im Pfortaderbereich wird ja das Oxyhämoglobin infolge der längeren Verweildauer des Blutes außerdem noch weit über das normale Maß hinaus reduziert. Wenn dieses Blut nun in die Leber gelangt, dann resultiert selbst nach Mischung mit „normal arterialisiertem“ Blut der Leberarterie doch ein zu geringer Gesamtsauerstoffgehalt im Läppchenkapillargebiet.

Trotz dieser scheinbar überzeugenden Argumente möchte ich doch daran zweifeln, daß dem relativen Sauerstoffmangel eine nennenswerte ursächliche Bedeutung für die Ausbildung der gewöhnlichen Einzelnekrosen beizumessen ist. Denn wenn dem so wäre, dann müßte entsprechend der allerseits anerkannten Tatsache einer von der Läppchenperipherie zum -zentrum kontinuierlich abnehmenden Sauerstoffsspannung im Lebercapillarblut erwartet werden, daß die Einzelnekrosen auffallend bevorzugt im *Acinuszentrum* liegen. Das ist aber durchaus nicht der Fall!

Zwar habe ich in wenigen Fällen die Einzelnekrosen auch um die Zentralvene gruppiert angetroffen; in der überwiegenden Mehrheit findet sich jedoch ihre Hauptmenge im intermediären Läppchengebiet mit Übergreifen auf die Peripherie, während das eigentliche Zentrum frei von ihnen bleibt.

Ich glaube vielmehr als Ursache für die Ausbildung echter Einzelnekrosen in der Leber ein vermehrtes Angebot gewisser „schädlicher Substanzen“ ansehen zu müssen, welche sich bei *erheblicher* Stauung im Pfortaderwurzelgebiet anhäufen und dann beim Einströmen in die Leber dort zu den bekannten Erscheinungen führen. Diejenigen Leberlappen aber, die beim gleichen Tier wohl arterielles, aber kein portales Blut erhalten, bleiben frei von Einzelnekrosen (Versuchsgruppe B, II).

Für diese meine Annahme spricht das je nach dem wechselnden Grade der Pfortaderstauung verschiedenen starke zahlenmäßige Vorkommen der Einzelnekrosen.

In den Versuchen mit Unterbindung der *gesamten* Pfortader besteht eine wesentlich stärkere venöse Hyperämie als in denjenigen, bei denen das Pfortaderblut durch den nicht abgesperrten Lobus caudatus hindurch teilweise abfließen kann. Dementsprechend weisen bei den ersten Versuchen die oberen Leber-

lappen nach Wiederdurchblutung *bedeutend mehr* Einzelnekrosen als bei letzteren auf. — Die von mir außerdem in manchen Fällen beobachtete *individuelle Verschiedenheit* in der Stärke der Ausbildung von Einzelnekrosen trotz oft gleich langer und gleichartiger Pfortaderligatur dürfte *zum Teil* mit der von Tier zu Tier verschiedenen starken Ausbildung und Funktion von Kollateralen (Vv. oesophageae, V. haemorrhoidalis caudalis u. a.) erklärt werden.

Ein weiterer Beweis für meine Behauptung, daß es bestimmte aus dem Pfortadergebiet einströmende, nicht aber in der Leber selbst entstandene Stoffe sind, welche die gewöhnlichen Einzelnekrosen verursachen, wird in meiner Versuchsgruppe A, a erbracht: Bei isolierter Lebervenensperre im Bereich der oberen Leberlappen ist ja auch gleichzeitig deren Blutzfluß und damit der Abfluß des größten Teils des Pfortaderblutes weitestgehend eingeschränkt. Dementsprechend entstehen (genau so wie bei direkter Ligatur der V. portae; B I und II) zwangsläufig im Pfortadergebiet toxische Substanzen, welche zwar im unbehindert durchbluteten Lobus caudatus zur Ausbildung zahlreicher gewöhnlicher Einzelnekrosen führen, *nicht* aber in den *oberen* Leberlappen, in welche die schädlichen Produkte ja wegen der praktisch völlig gestoppten Durchblutung (Lebervenenverschluß!) kaum hineingelangen können. Erst wenn die Lebervenensperre gelöst wird, bilden sich erstaunlicherweise reichlich Einzelnekrosen aus, weil jetzt das toxinhaltige Blut frei in die oberen Leberlappen einströmen kann.

Schließlich könnte für meine Hypothese die Möglichkeit des Auftretens gewöhnlicher Einzelnekrosen im überlebenden Lebergewebe sprechen, obwohl Rückschlüsse aus nur einer einzigen Beobachtung nicht beweisend sind: K. 73 endete spontan unmittelbar nach Lösung der 35 Min. langen totalen Blutzfußsperre und blieb aus äußereren Gründen noch etwa 1 Stunde unseziert liegen. Seine Leber weist ziemlich zahlreiche Einzelnekrosen auf, im Gegensatz zu allen anderen Tieren dieser Versuchsgruppe, deren Leber ausnahmslos direkt nach dem bei Lösung der Ligatur erfolgten Tode fixiert wurde. Da in normalen Lebern selbst bei stundenlangem Liegen nach dem Tode niemals Einzelnekrosen auftreten, obwohl im überlebenden Gewebe doch bestimmt ein Sauerstoffmangel vorliegt, kann dieser die Einzelnekrosen bei K. 73 nicht hervorgerufen haben.

Welcher Art die für manche Leberzellen „toxischen“ Stoffe sind, vermag ich jetzt noch nicht zu sagen.

Es bedarf weiterer experimenteller Untersuchungen, um festzustellen, ob nur eine Häufung an sich normaler Stoffwechselzwischen- und -endprodukte vorliegt, welche die Leber schon physiologischerweise zu entgiften hat, oder ob bei Stauung ganz neuartige Produkte entstehen. So müßten die Auswirkungen einer pH-Änderung, Chlorverarmung u. a. überprüft werden. Interessant ist in dieser Beziehung die Beobachtung GLOGGENGIESSENS vom oft massenhaften Auftreten der Einzelnekrosen nach Histaminzufuhr. Inwieweit der sog. Erstickungsstoffwechsel (SCHWIEGK) bei Bildung der schädigenden Produkte eine Rolle spielt, wäre ebenso zu überlegen wie die weitere Frage, ob die Stauungsfolgen im Pfortadergebiet wegen der vom Darm resorbuierten Substanzen (z. B. Phenole) wesentlich andere sind als etwa bei Abflußbehinderung im Extremitätengebiet.

Kurz hinweisen muß ich noch auf *Allgemeinerscheinungen* nach Lösung einer vorübergehenden Blutsperre. SCHWIEGK und SCHÖTTLER sahen sogleich im

Anschluß an die Wiederdurchblutung einer für mehrere Stunden abgeschnürt gewesenen Extremität einen akuten Blutdruckabfall auftreten, dem nach Stunden eine zweite sich nur allmählich verstärkende Blutdrucksenkung folgte, die zum Tod des Tieres führte. Als Ursache für die letztere ist der Plasmaverlust aus den geschädigten Capillaren der Versuchsextremität erwiesen. Bei dem ersten akuten Kollaps denkt SCHWIEGK u. a. an die Möglichkeit des Einströmens „*vasoaktiver Stoffe*“ in den allgemeinen Kreislauf.

Ich habe bei 4 Kaninchen *unmittelbar nach Lösung* einer 30—40 Min. langen Pfortaderunterbindung Todesfälle trotz glatt verlaufener Operation beschrieben. Daß der Tod bei einer *ununterbrochenen* Ligatur des Hauptstamms der V. portae stets nach etwa der gleichen Zeit zwangsläufig erfolgt, ist sowohl aus meinen Versuchen (B, I, a) als auch aus der Literatur bekannt: So hat schon CLAUDE BERNARD darauf hingewiesen, daß die Tiere nach $\frac{1}{2}$ bis höchstens $\frac{3}{4}$ Stunde sterben. Andere Untersucher geben allerdings längere Zeiten an (so ITO und OMI beim Hund 2 Stunden, EHRHARDT sogar 12—24 Stunden). Diese wechselnde Versuchsdauer dürfte u. a. auch von der Leistungsfähigkeit der kollateralen Venen abhängen.

Die Ursachen für den Eintritt des Todes nach einer ganz bestimmten, für eine Tierart in engen Grenzen konstanten Unterbindungsduer der Pfortader sind noch nicht restlos geklärt. Aber selbst wenn man die geläufige (übrigens nicht allseitig anerkannte) Anschauung einer „inneren Verblutung ins Pfortader-system“ als gültig unterstellt, so ist es doch nicht einzusehen, warum gerade kurz nach der vorgenommenen Kreislaufbesserung der Tod erfolgt. Es liegt deshalb nahe, auch hierbei an die Auswirkungen faßbarer, infolge längerer Stauung kumulierter „toxischer Substanzen“ zu denken, die bei stärkster Konzentration zum Tode führen, in geringerer Menge aber die bekannten Einzelnekrosen der Leber hervorrufen. Doch können hier diese etwas abseits vom Thema liegenden Fragen nicht in extenso erörtert werden.

Da also die beschriebene Nekroseform ganz akut durch schädigende, im stark gestauten Pfortadersystem entstehende Substanzen hervorgerufen wird, schlage ich vor, die von mir beschriebenen „gewöhnlichen“ Einzelnekrosen wissenschaftlich exakt als „*akute, toxische Einzelnekrosen*“ der Leber zu bezeichnen.

Warum werden denn nun aber bei der doch *allgemein* mit dem Pfortaderblut herangebrachten Schädigung nur bestimmte *einzelne* Zellen nekrotisch? Wie es schon RAUM ausdrückt, existieren in jeder Leber „neben lebenskräftigen“ auch „recht hinfällige Elemente“, und RÖSSLER betont, daß die Leberzellen in gewissen Funktionsstadien besonders empfindlich sind.

Werden nun solche „disponierten“ Zellen von der Noxe getroffen, so erliegen sie deren Einfluß, wogegen ihre Nachbarn widerstehen, vielleicht weil sie sich gerade „in einer Phase minimalsten Stoffwechsels, gewissermaßen ruhend oder schlafend, befinden und infolgedessen das Gift nur in einer das Zelleben nicht gefährdenden Menge“ aufnehmen, wie es RÖSSLER (allerdings in einem anderen Zusammenhang) ausgedrückt hat.

Eine gewisse Abhängigkeit scheint aber auch von Unterschieden in der Leberdurchblutung zu bestehen, was daraus zu erschließen ist, daß in manchen Läppchengruppen ganz allgemein die akuten toxischen Einzelnekrosen zahlreicher als in anderen vorkommen. Bekanntlich soll es ja gewisse gesonderte „*Strombahnen*“ im Bereich der Pfortader geben. (Weitere Gründe s. unten.)

Zwei Eigenschaften der akuten toxischen Einzelnekrosen bedürfen noch einer besonderen Besprechung: Das ist einmal das *häufige Vorkommen von Blutzellen* in ihrem Plasma.

Ob es ratsam ist, hier von einer echten „Phagocytose“ zu sprechen, ist zweifelhaft. Im Gegenteil scheinen mir die Leukocyten die aktiveren Elemente zu sein, welche sich auf die zum Untergang bestimmten Leberzellen stürzen und so einen fein reagierenden Indicator für die beginnende, histologisch sonst noch nicht erkennbare Nekrobiose derselben darstellen. In den Spätstadien scheinen die Leukocyten die tote Zelle zu verlassen, falls sie nicht vorher schon intracellulär zerfallen. Jedenfalls sind Leberzelleichen fast stets leukocytenfrei. Das relativ häufige Vorkommen von Erythrocyten im Leberzellplasma (gelegentlich in außerordentlich großer Zahl) scheint schwereren Graden einer Störung vorbehalten zu sein. Die von RÖSSLER als Vorbedingung für ihren Durchtritt geforderte umschriebene Erkrankung der Capillarwand dürfte aber wohl erst sekundär durch Rückwirkung von der sterbenden Zelle aus entstehen. Besonders eindrucksvolle Bilder von erythrocytenhaltigen Einzelnekrosen habe ich in der Leber cystinarm ernährter Ratten beobachtet (Z. inn. Med. 1949).

Zum zweiten sei das *sehr rasche und völlig spurlose Verschwinden* der akuten toxischen Einzelnekrosen *nach wiedereingetretener normaler Durchblutung* ausdrücklich betont!

Sie sind nach etwa 8 Stunden meist nicht mehr nachweisbar. — Übrigens findet sich in den vorübergehend aus dem Blutkreislauf ausgeschalteten oberen Leberlappen (Versuchsgruppen A, b und B, I, b, β) einige Zeit nach Wiederherstellung normaler Durchströmungsverhältnisse *eine weit größere Zahl* von Einzelnekrosen als in dem dauernd unbehindert durchbluteten Lobus caudatus, obwohl dieser doch bei dauernder Sperre der zu den Oberlappen führenden Pfortaderäste (Versuchsgruppen A, a und B, I, a, β) reichlich Einzelnekrosen enthält.

Die zur Zeit der „oberen“ Pfortaderperre im Lobus caudatus zweifellos vorhandenen gewesenen Einzelnekrosen sind also nach Lösung der Ligatur rascher verschwunden als die in den oberen Leberlappen desselben Tieres zum gleichen Zeitpunkt neugebildeten Einzelnekrosen. Das mag damit zusammenhängen, daß die zur „Wegräumung“ derselben notwendige reichliche Durchblutung in den vorher anämisch gewesenen oberen Leberlappen *nur allmählich und ungleichmäßig* wieder in Gang kommt, wie ich das selbst beobachtet habe (s. oben). — Dadurch mag übrigens die in einem Teil der Fälle beobachtete unregelmäßige Verteilung der Einzelnekrosen auf bestimmte Leberläppchen eine weitere Erklärung finden (s. oben).

Im übrigen kann ich die Angaben von COHNHEIM und LITTE, EHRHARDT, GERLACH, ITO und OMI, LITTE u. a. über das Fehlen nennenswerter Leberveränderungen nach isolierter Pfortaderunterbindung nur bestätigen. Wenn im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern LOUROS und SCHMECHEL behaupten, sie hätten nach Pfortaderunterbindung den Verlust der Kernfärbbarkeit in der Leber beobachtet, so muß ihnen ein Versuchsfehler unterlaufen sein. (Vielleicht versehentliche Mitunterbindung der A. hepatica!?) — Die Bedeutung der hellen Einzelnekrosen bespreche ich im Zusammenhang mit den Netznekrosen.

Eine andere schwierig zu lösende Aufgabe stellt die Klärung des Begriffs und der Genese der *Gruppennekrosen* dar! Diese Nekroseform ist an sich jedem Pathologen durchaus geläufig, nur wurde sie bisher mit den teilweise ähnlichen Bildern der „zentralen Läppchennekrosen“ identifiziert, mit denen sie jedoch meiner Meinung nach nichts zu tun hat.

Angeregt wurde ich zu diesen Untersuchungen durch die immer wieder am menschlichen Sektionsmaterial gemachte Beobachtung, daß viele herdförmige Nekrobiosen des Lebergewebes in morphologischer und ätiologischer Hinsicht durchaus nicht den Anforderungen entsprechen, die man an zentrale Läppchennekrosen stellen sollte.

Was zunächst schon die Bezeichnung „zentral“ anlangt, so liegen sie oft gar nicht in unmittelbarer Nähe der Zentralvene, sondern bevorzugen vorwiegend die Intermediärzone des Acinus, worauf auch HERXHEIMER hingewiesen hat. Sie kommen sogar mehrfach in der Peripherie vor.

Aus ihrer angeblich stets zentralen Lage hat man weiterhin auch Konsequenzen in kausaler Hinsicht gezogen: So soll u. a. eine erhebliche allgemeine Hypoxämie

(z. B. bei schweren Anämien oder bei der Höhenkrankheit) die Ursache dieser Nekroseform sein, weil das in diesen Fällen an sich schon wenig „arterialisierte“ Capillarblut beim Durchströmen der Leberläppchen zunehmend von der Peripherie zum Zentrum immer mehr an Sauerstoff verarmt (RÖSSLE, BÜCHNER u. a.). Diese Hypothese trifft für die *echten* zentralen Läppchennekrosen sicherlich zu.

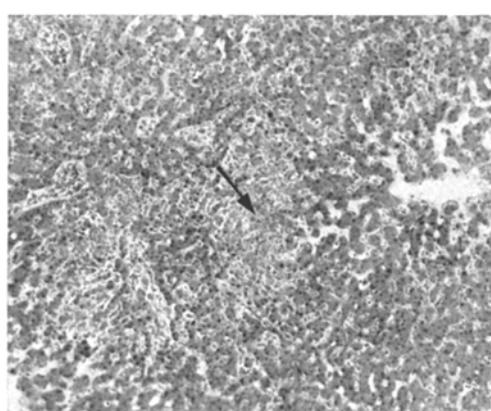
Wie aber soll man mit der Tatsache einer im Läppchenzentrum am stärksten und gleichmäßig vorhandenen Hypoxämie

Abb. 10. Gruppennekrose beim Menschen, herdförmig intermediär gelegen. S. 985/46, 22 Jahre, ♀. Toxische Rachendiphtherie. Vergr. 54fach.

die Befunde in Einklang bringen, daß nur keilförmige Teile des Acinuszentrums nekrotisch sind? Noch schwieriger als solche sektorförmigen Nekrosen sind jene häufig in der *Intermediärzone* oder gar in der *Peripherie* einiger oder mehrerer, selten aber *aller* Leberläppchen vorkommenden *herdförmigen* nekrotischen Bezirke (Abb. 10) auf einen bevorzugt *zentral* bestehenden Sauerstoffmangel zurückzuführen.

Das von diesen intermediär gelegenen Nekrosen aus zum Zentrum hinströmende Blut wird doch zwangsläufig immer noch sauerstoffärmer. Trotzdem sind die „stromabwärts“ von den Nekrosen gelegenen, d. h. der Zentralvene unmittelbar benachbarten Leberzellbezirke oft noch ganz lebensfrisch (HEINRICHSDOREFF, HERXHEIMER, JAFFÉ, LÜTHY, PICHTOKA).

Schließlich muß es jedem kritischen Beobachter unerklärlich vorkommen, daß die nekrobiotischen Veränderungen vielfach durch eine absolut scharfe, wie mit dem Lineal gezogene Grenzlinie demarkiert sind (Abb. 6, 11). Der Sauerstoffgehalt nimmt doch aber *kontinuierlich* ab! Also müßte man es dementsprechend auch erwarten, daß die Bilder einer von peripher nach zentral *nur allmählich* zunehmenden Zellschädigung vorliegen.



Es würde dann in *allen* Läppchen auf normale, in der Peripherie gelegene Zellen eine zirkuläre Verfettungszone folgen, an die sich zum Zentrum hin eine zunächst nur geringgradige, in Form einer Acidophilie des Plasmas erkennbare Nekrobiose anschließt, welcher zunehmende Grade des Kernzerfalls folgen, bis

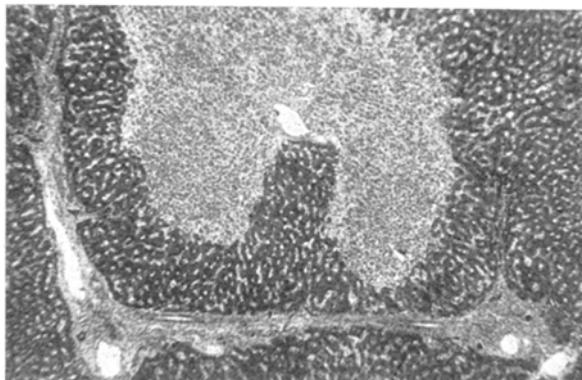


Abb. 11. Gruppennekrose beim Menschen, wie „ausgestanzt“. Sektorförmige Aussparung. S. 975/46, 17 Jahre, ♂. Lungentuberkulose. Vergr. 27 fach.

endlich ein formloser Trümmerhaufen kernloser Zelleichen direkt an die Zentralvene anstößt. Bei den typischen zentralen Läppchennekrosen findet sich nämlich niemals ein Mantel unveränderter Leberzellen in unmittelbarer Umgebung der

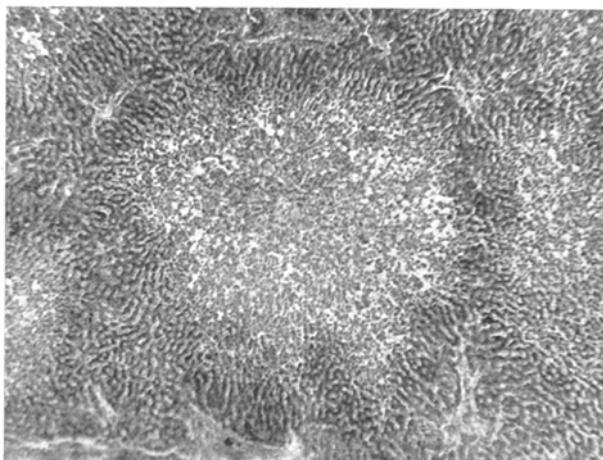


Abb. 12. Zentrale Läppchennekrose beim Menschen. S. 171/48, 47 Jahre, ♀. Panmyelophthise. Vergr. 27 fach.

Zentralvene (wie wir ihn bei den Gruppennekrosen ja so häufig antreffen können), ebenso wie auch die hypoxämische zentrale Leberverfettung stets ganz an die Zentralvene heranreicht.

Nur solche zweifelsohne nicht allzu selten vorkommenden Befunde, welche auch ich beim menschlichen Sektionsmaterial beobachten konnte (Abb. 12), dürfen mit vollem Recht als „zentrale Läppchen-

nekrosen“ bezeichnet werden. Ihren hypoxämischen Charakter konnte u. a. ALFRED NARATH durch isolierte Unterbindung der A. hepatica beim Hunde in schönen Untersuchungen erweisen. Er hat dabei den *sicher progredienten* Verlauf klar geschildert. Dasselbe gilt für den von LÜTHY beschriebenen Fall 12 mit embolischem Verschluß eines Astes der A. hepatica.

In anderen Fällen aber, die ich jetzt zu den Gruppennekrosen rechne, grenzen völlig intakte Leberzellen *unmittelbar* an ganz nekrotische Nachbarzellen an, ohne auch nur die geringste Andeutung eines „Übergangs“ erkennen zu lassen; die Nekrosen sehen wie „ausgestanzt“ aus! (Abb. 11.)

Aus den im vorstehenden nur kurz erörterten Gründen sehe ich mich veranlaßt, von dem seit langem bekannten und ätiologisch gut fundierten Begriff der eigentlichen zentralen Läppchennekrosen als Sonderform die Gruppennekrosen abzutrennen. Ihre morphologischen Kennzeichen sind ausführlich im vorigen Kapitel geschildert.

Hinsichtlich des Vorkommens von Leukocyten (LÜTHY, RÖSSLE) und des Auftretens einer Erythrodia pedese scheinen ähnliche Beziehungen wie bei den akuten toxischen Einzelnekrosen zu bestehen. Leukocyten habe ich vor allem in den Anfangsstadien der Nekrobiose gesehen (vgl. ROTHE); Blutungen sind dagegen wohl als Zeichen einer besonders schweren Schädigung zu betrachten, wie es z. B. GÜNTHER bei der akuten Vergiftung mit Diphtherietoxin beschrieben hat.

Fragen wir nach der Genese der Gruppennekrosen, so habe ich es ebenso wie PICHOTKA bereits bei früheren Untersuchungen mit Sicherheit bewiesen, daß sie aus vacuolig degenerierten Leberzellen hervorgehen können! Auch MÜLLER und ROTTER, ROSIN und v. ZALKA deuten die Möglichkeit einer solchen Entwicklung an.

Wie es die jetzt ausführlich mitgeteilten Etappenuntersuchungen (A, b) klar erkennen lassen, bleibt dabei die charakteristische Form der gruppenweise ausgebildeten vacuoligen Degeneration beim Übergang in die Nekrose in gleichem Umfange erhalten. Die Gruppennekrosen sind also mit anderen Worten *nicht progredient* (im Gegensatz zu den allmählich größer werdenden zentralen Läppchennekrosen). Veränderungen treten nur insofern ein, als die Herde eine „Alterung“, d. h. Zeichen einer zunehmenden Nekrobiose erkennen lassen.

Wir werden deshalb kaum fehlgehen, wenn wir die für Ausbildung einer herdförmigen vacuoligen Degeneration geltenden und von uns früher dargelegten Entstehungsursachen auch für die Deutung der kausalen Genese der Gruppennekrosen übernehmen: Wir konnten erweisen und sind auch heute noch der Meinung, daß *örtlich begrenzte* Capillarreaktionen (meist wohl im Sinne einer Dilatation) infolge der dabei eintretenden Änderung der Capillarwandpermeabilität zur vacuoligen Degeneration führen. Hält nun dieser, wohl als Prästase aufzufassende Zustand innerhalb des von Anfang an festgelegten Bezirks

längere Zeit an, so erfolgt der Übergang in die Nekrose. Das habe ich bereits früher experimentell belegt.

Die Frage, ob die „Capillarreaktion“ allein durch örtlichen Sauerstoffmangel oder aber unter Mitwirkung einer serösen Entzündung zur Nekrose führt, soll hier nicht erörtert werden.

Ich will allerdings nicht mit Bestimmtheit behaupten, daß bei Ausbildung von Gruppennekrosen stets das Vorstadium der vacuoligen Degeneration durchlaufen werden muß. Immerhin wäre eine solche Möglichkeit wegen des von mir früher auch am menschlichen Sektionsmaterial erwiesenen häufigen Vorkommens fettfreier Vacuolen (bis zu 30 %) ohne weiteres anzuerkennen.

Wie ich es damals übrigens auch betont habe, bedeutet die vacuolige Degeneration *keine* irreversible Schädigung der Zellen und braucht deshalb auch nicht in jedem Falle zwangsläufig zu einer Nekrose zu führen (wie das ja die Befunde im Lobus caudatus bei K. 60, 62 und 63 beweisen). Die von mir in meiner vorigen Arbeit bezüglich der intermittierenden Stauungsversuche geäußerte Meinung, daß ein „Anhalten der abwegigen Capillarreaktion“ nach Lösung der Lebervenenperre dafür entscheidend sei, ob aus der vacuoligen Degeneration eine Nekrose entsteht oder nicht, möchte ich heute allerdings etwas einschränken. Es ist nämlich auch denkbar, daß Vacuolenbildung und beginnende Nekrobiose zwei völlig getrennte Vorgänge in derselben Zelle darstellen, deren erster (die vacuolige Degeneration) schon bei leichteren Graden der Schädigung auftritt, während der zweite (die Nekrose) eine weitaus erheblichere Beeinträchtigung des Zellebens zur Voraussetzung hat.

Die der Ausbildung herdförmiger Nekrosen ursächlich zugrunde liegende *gemeinsame Reaktion* kleinerer oder größerer Capillarstrecken hat mich übrigens dazu veranlaßt, den Namen „Gruppennekrosen“ zu wählen.

Der philologische Begriff der „Gruppe“ beinhaltet ja das Vorhandensein eines *übergeordneten*, die einzelnen Grundelemente (z. B. Leberzellen) zu einer *begrenzten Einheit* — eben der „Gruppe“ — zusammenfassenden Prinzips, als welches hier die primäre Reaktion einer umschriebenen Capillarstrecke gilt. Der Umfang der Gruppen ist dabei unwesentlich. Es gibt kleine und große Gruppen! Übrigens gebrauchen auch KALK und BÜCHNER den Ausdruck „Gruppennekrose“, jedoch nicht in der von mir vorgeschlagenen Begrenzung auf *rein capillarbedingte* Nekrosen (also unter Ausschluß z. B. der hypoxämischen zentralen Läppchennekrosen).

Wollte man meine Anschauung etwa mit dem Hinweis widerlegen, die „gruppenähnliche“ Zusammenlagerung nekrotischer Leberzellen erfolge *rein zufällig*, indem eben „besonders hinfällige“ Elemente oft dicht beieinander liegen, so kann ich diesen Einwand rasch widerlegen; denn die akuten, toxischen Einzelnekrosen lassen selbst bei *massenhaftem* Auftreten *niemals* die Bilder typischer „Gruppen“ erkennen, sondern liegen *stets* in „charakteristischer Individualität für sich allein“, d. h. sie bleiben völlig isoliert (V. Gruppe B, I, b, a, Abb. 1).

Die für das Verständnis der Gruppennekrosen grundsätzliche Voraussetzung wird also durch die bekannte Tatsache gebildet, daß die Lebercapillaren ein selbständiges, aktives Reaktionsvermögen besitzen.

Dieses scheint durch Reize gesteuert zu werden, welche auf dem Nervenwege einwirken (RICKER). An der Tatsache der eigenen Innervation der Lebercapillaren besteht jedenfalls heute kein Zweifel mehr (EBBECKE, GERLACH, HERXHEIMER, O. HESS, KROGH, LOEFFLER und NORDMANN, SCHANTZ und viele andere). — Eine individuelle Besonderheit der Lebercapillaren bildet ihr aus Befunden am Sektionsmaterial zu folgerndes und von LOEFFLER und NORDMANN durch Lebendbeobachtung im Experiment exakt nachgewiesenes „zonisches Reagieren“, d. h. es braucht die Capillare nicht immer in ihrer ganzen Ausdehnung ihr Lumen zu ändern, sondern sie kann das auch auf *Teilstrecken* beschränken, wobei meist mehrere benachbarte Haargefäße gemeinsam und gleichsinnig reagieren. Die Reaktion braucht nun auffallenderweise nicht nur — wie bei anderen Capillaren — entweder den „arteriellen“ oder den „venösen“ Schenkel zu betreffen (EPPINGER), sondern kann auch isoliert auf den intermediär gelegenen, zwischen die beiden vorerwähnten Teile zwischengeschalteten Übergangsabschnitt beschränkt bleiben (sog. „dreizonisches“ Reagieren).

Wie es nun in der Leber einerseits besonders „empfindliche“ und andererseits gegen pathogene Reize sehr „widerstandsfähige“ Zellindividuen gibt (s. oben), ebenso sind zweifelsohne in Analogie dazu auch einzelne Capillarstrecken und -gruppen bzw. die ihnen zugehörigen Nerven durch bestimmte einwirkende Schädigungen „leichter erregbar“, d. h. sie reagieren bereits, während bei ihren „robusteren“ Nachbarn trotz gleichbleibender Reizgröße die Reizschwelle noch nicht erreicht ist. Wir könnten hierbei am besten von „funktionellen Capillareinheiten“ sprechen, von denen es nicht feststeht, ob sie auch im Sinne „anatomischer Einzelbausteine“ voneinander getrennt sind. Durch dieses Verhalten der Capillaren wird auch die oft außerordentlich scharfe Begrenzung der Gruppennekrosen verständlich!

Auffällig und bisher nicht befriedigend erklärbar bleibt allerdings die immer wieder festzustellende bevorzugte Lokalisation der Gruppennekrosen *in der Intermediärzone* des Leberläppchens. Diese Region erscheint auf die zur Capillarreaktion führenden Reize besonders leicht anzusprechen. (Jedenfalls können mechanische Strömungsverschiedenheiten wohl kaum eine große Rolle spielen; denn in meinen Versuchen mit absoluter Lebervenensperre herrscht doch praktisch völliger Blutstillstand! Und doch sterben hierbei immer nur bestimmte, scharf begrenzte Areale ab, während unmittelbar benachbarte Bezirke überleben.)

Auf eine auffallend isolierte Capillarerweiterung gerade in der Intermediärzone haben schon HEINRICHSDORFF, LÜTHY, MALLORY, OPIE und RIBBERT hin gewiesen, und ich selbst konnte unlängst über die auffällige Bevorzugung der mittleren Läppchenzone bei Kleinkindern berichten. Wir können deshalb zunächst nur annehmen, daß diese Capillarstrecken „aus sich heraus“ eine besonders große Disposition gegenüber solchen Reizen aufweisen, die zur Lumenveränderung führen. Auch die subkapsulär gelegenen Capillaren scheinen, selbst gegenüber geringsten Reizen, sehr reaktionsbereit zu sein; denn in Fällen mit nur vereinzelt ausgebildeten Gruppennekrosen liegen die wenigen vorhandenen Herde stets unter der Leberkapsel, was auch APITZ, HABAN und SCHANTZ erwähnen.

Welcher Art sind denn nun aber die Reize, welche eine solche der Ausbildung von typischen Gruppennekrosen zugrunde liegende Capillarreaktion veranlassen? Wie ich es schon früher nachzuweisen versucht

habe, spielt dabei die *akute, erhebliche Blutstauung* in der Leber eine bedeutsame Rolle. Dafür sprechen nicht nur vielfältige Beobachtungen am menschlichen Sektionsmaterial, sondern u. a. auch die von CALLAWAY, GLOGGENGIESSEER und mir durchgeführten Tierversuche mit Lebervenensperre.

Bei Berücksichtigung aller wirksamen Faktoren muß zunächst überprüft werden, ob nicht vielleicht der mit passiver Hyperämie stets zwangsläufig gekoppelte Sauerstoffmangel eine wesentliche ursächliche Rolle beim Zustandekommen der Gruppennekrosen spielt.

Es sprechen aber zwei Tatsachen gegen eine solche zunächst berechtigte erscheinende Annahme! Wie es die Versuche von CALLAWAY und mir erwiesen haben, gelingt es mit größter Regelmäßigkeit, durch eine *rasch vorübergehende*, starke Blutstauung bereits ausgedehnte typische Gruppennekrosen in der Leber hervorzurufen (Versuchsgruppe A, b). Der während der Abflußsperre u. a. zwangsläufig eintretende Sauerstoffmangel im Lebercapillargebiet kann also entsprechend der gewählten Versuchsanordnung in den meisten Fällen nur für eine relativ *kurze* Zeit auf das Leberparenchym eingewirkt haben: (Mindestdauer bei CALLAWAY 10—30 Min., bei mir 105 Min.). Trotzdem sind mehrere Stunden nach Wiederherstellung ungehinderter Durchblutungsverhältnisse und damit auch einer normalen Sauerstoffsättigung doch ausgedehnte Gruppennekrosen aufgetreten.

In Versuchsgruppe B, I, b habe ich dagegen *selbst dann niemals Gruppennekrosen* gesehen, wenn der infolge vorübergehender Blutzufußsperre eingetretene absolute Sauerstoffmangel *mindestens ebenso lange* wie bei den vorigen Versuchen mit Lebervenensperre eingewirkt hat: (bis zu 2 Stunden, gelegentlich sogar noch länger).

Mit dem Fehlen „aktiven“ Blutplasmas kann dieser negative Befund übrigens nicht erklärt werden, da ja die Leber nach Lösung der Ligatur wieder durchblutet wurde.

Im Gegensatz zu den Epithelien der Niere (LITTEN) und den Ganglienzellen des Gehirns (ALTMANN und SCHUBOTHE, BÜCHNER u. a.) erweisen sich also die *Leberzellen als sehr widerstandsfähig* gegenüber einem hochgradigen (oft sogar absoluten) Sauerstoffmangel, indem sie eine bis zu 2 Stunden (und mehr) anhaltende Blutzufuß- und damit auch Sauerstoffsperrre ohne histologisch erweisbaren Schaden, besonders aber ohne eintretende Nekrose überstehen!

Dasselbe bestätigt RÖSSLE mit dem Hinweis auf die auffallend anämischen Mästungsfettlebern, in denen die Leberzellen trotz eines sicherlich ganz erheblichen Sauerstoffmangels doch niemals Nekrosen erkennen lassen. Auch in von mir angeregten Untersuchungen PREISSNERS hat sich ergeben, daß die Leberzelle auf Sauerstoffmangel bevorzugt mit Verfettung antwortet, dagegen erst bei wesentlich höheren Graden der Hypoxämie nekrotisch wird als z. B. der Herzmuskel.

Mit diesen von mir auch experimentell sichergestellten Tatsachen lassen sich einige in der Literatur aufgestellte Hypothesen über die Genese herdformiger Lebernekrosen nicht ohne weiteres vereinbaren!

So hat z. B. MEESSEN durch orthostatischen Kollaps beim Kaninchen „fleckförmige Nekrosen der Leberzellen“ hervorgerufen, die auf Grund seiner Beschreibung und Abbildungen als typische Gruppennekrosen gedeutet werden müssen. MEESSEN glaubt nun, diese seien die Folge eines Sauerstoffmangels, und beruft sich auf gleichartige Ergebnisse von CAMPBELL, LUFT, ROSIN und ROULET im Unterdruckversuch.

Ich halte aber die Annahme einer hypoxämischen Genese der von MEESSEN erzeugten fleckförmigen Lebernekrosen *für nicht gesichert!* Denn in den beiden positiven Versuchen hat die vertikale Lage der Kaninchen nur 11 (K. 15) bzw. 28 Min. (K. 12) lang bestanden, und die Tiere zeigten „danach schnelle Erholung“. Auch das als empfindlicher Indicator für eine hypoxämische Herzmuskel-schädigung geltende Elektrokardiogramm war 30 (K. 15) bzw. 49 Min. (K. 12) nach dem Aufrichten „weitgehend“ zur Norm zurückgekehrt. Ein nennenswerter Sauerstoffmangel kann also höchstens 1 Stunde lang auf die Leber eingewirkt haben. Diese Zeit genügt aber selbst bei Annahme einer *absoluten Anoxie bestimmt keinesfalls*, um in der Leber typische Gruppennekrosen hervorzurufen.

Vielmehr dürfte es nach Rückkehr des Tieres in die horizontale Lage dem durch den Kollaps funktionell schwer geschädigten Herzen zunächst nicht möglich gewesen sein, die aus den Blutdepots der unteren Körperhälfte zurückflutenden Blutmassen zu bewältigen, so daß anfangs im Rahmen einer schweren allgemeinen auch eine örtliche Blutstauung in der Leber bestanden hat. Bei dieser genügen aber erwiesenermaßen schon sehr kurze Zeiten (s. oben), um auf dem Wege über eine vacuolige Degeneration nach etwa 20 Stunden (das ist MEESSENS Gesamt-versuchsdauer) Gruppennekrosen entstehen zu lassen.

Ähnliche Überlegungen gelten für die im Anschluß an einen anaphylaktischen Schock entstandenen Gruppennekrosen (vgl. APITZ). Es kommt dabei stets zu einer meist zwar nur kurzen, dafür aber hochgradigen Blutstauung in der Leber entweder infolge eines Spasmus der Lungengefäß (Kaninchen) oder eines Leber-venen-sperrmechanismus (Hund). Nicht der rasch vorübergehende Sauerstoffmangel, sondern die venöse Hyperämie genügt, um Gruppennekrosen hervorzurufen.

Einen weiteren Beweis dafür, daß selbst ein starker Sauerstoffmangel allein durchaus nicht in der Lage ist, die Ausbildung von Gruppennekrosen zu veranlassen, bietet das häufige Fehlen der für sie charakteristischen Zeichen in solchen Fällen (z. B. schweren Anämien), in denen typische zentrale Läppchennekrosen den sicheren Ausdruck einer Hypoxämie darstellen. Irgendwelche *herdförmigen* Capillarreaktionen oder „scharfe Begrenzungen“ sind dann nicht zu finden.

Nach all dem ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß dem Sauerstoffmangel eine überragende Bedeutung für die Ausbildung der Gruppennekrosen zuzuschreiben ist. — Diejenigen anderen Faktoren, welche die der Entstehung von Gruppennekrosen zugrunde liegende Capillarreaktion nun tatsächlich auslösen, kann ich heute zwar noch nicht im einzelnen benennen; doch dürften sie mit der *hochgradigen akuten Stauungsbliüberfüllung in direktem Zusammenhange* stehen.

Es kommen dabei die starke Erhöhung des Capillarinnendruckes (EPPINGER, HERING) und die Anhäufung von Stoffwechselschlacken in Frage. So wird von HEINRICHSDOFF und NISSEN auf die Bedeutung der erhöhten Kohlensäurespannung im Bereich der Läppchenzentren hingewiesen. Ferner könnten auch andere endogen entstandene „schädigende“ Substanzen von Bedeutung sein, wie wir sie z. B. bereits bei Pfortaderstauung als Ursache der akuten toxischen Einzelnekrosen kennengelernt haben. Die zunächst naheliegende Annahme, ob die gleichen Stoffe nicht vielleicht auch typische Gruppennekrosen hervorzurufen vermöchten, lehne ich aus folgenden 3 Gründen als wohl nicht zutreffend ab:

Erstens entstehen bei dauernder Lebervenensperre (Versuchsgruppe A, a) in den oberen Leberlappen wohl ausgedehnte Gruppennekrosen, aber keine akuten toxischen Einzelnekrosen. Diese gesellen sich erst dann den bereits in Entstehung begriffenen Gruppennekrosen bei, wenn das gestaute Pfortaderblut nach Lösung der Venenligatur in die betreffenden Leberlappen einströmt (Versuchsgruppe A, b).

Ferner ist es auffallend, daß ich bei vorübergehender Blutzflußsperrre (B, I, b) nach Aufhebung des Venenverschlusses wohl oft eine überwältigende Zahl von Einzelnekrosen, aber niemals Gruppennekrosen beobachten konnte. (Wenn ich diese in nur vereinzelten Fällen, und zwar ausnahmslos allein im vorderen Teil des Lobus dexter medialis gefunden habe, so sind sie dort erst sekundär infolge einer Spontanthrombose des der nekrobiotischen Gallenblase unmittelbar benachbarten Lebervenastes aufgetreten. Eine solche thrombotische Verlegung der V. hepatica führt nämlich in gleicher Weise wie ein experimenteller Lebervenenschluß zur Ausbildung typischer Gruppennekrosen, wie es auch APITZ bei Fibrinthromben in den Zentralvenen beschrieben hat. In ähnlicher Art hat LITTEN an der Niere mehrfach Venenthrombosen nach vorübergehendem experimentellen Arterienverschluß beobachtet.)

Schließlich spricht gegen eine gemeinsame Entstehungsursache beider Nekroseformen ihre sehr verschiedene Entstehungszeit: Die akuten toxischen Einzelnekrosen sind schon nach etwa 1 Stunde voll ausgebildet, die Gruppennekrosen benötigen dazu aber mindestens 8 Stunden.

Gruppennekrosen sind auch schon von anderen Untersuchern experimentell erzielt worden, wie es aus ihren Beschreibungen und Abbildungen hervorgeht. Man hat ihre Eigenart aber nicht immer genügend gewürdigt.

So erwähnen APITZ (nach Colifiltratinjektion), CALLAWAY, GLOGGENGIESSE, LOUROS und SCHMECHEL (nach Lebervenununterbindung), EPPINGER und LEUCHTENBERGER, HEINLEIN (nach Histamin), FISCHLER (nach Hunger-Phlorrhizin-Adrenalin), GÜNTHER (Diphtherietoxin), MEESSEN (Histamin und orthostatischer Kollaps), RÄNDERATH (BENCE-JONESSche Eiweißkörper) und WÄTJEN (Pferde- und Schweineseruminjektion, Siliqid) das Auftreten herdförmiger Lebernekrosen, wobei APITZ als Besonderheit die „scharfe Begrenzung“ hervorhebt und FISCHLER betont, daß „eine beginnende zentrale Läppchennekrose nicht wahrscheinlich schien“.

Hinsichtlich der Genese der auch beim Menschen häufig beschriebenen, aber oft den zentralen Läppchennekrosen zugeordneten Veränderungen ist schon mehrfach die Bedeutung der passiven Hyperämie der Leber hervorgehoben worden, so vor allem von ROTHE und WÄTJEN.

Dagegen lehnt GRIESHAMMER (ebenso wie HEINRICHSDOFF und LÜTHY) irgendeinen nennenswerten Einfluß derselben mit der Begründung ab, daß beim

Auftreten zentraler Läppchennekrosen im Anschluß an infizierte Schußverletzungen „auch nicht in einem einzigen Falle ein Befund erhoben werden konnte, der über das Maß einer agonalen Blutfülle oder einer einfachen capillaren und venösen Hyperämie in meßbarer Weise hinausgegangen wäre“. GRIESHAMMER hat aber nicht bedacht, daß sich weite Capillaren im Tode kontrahieren können (GERLACH, POPPER). Es bedarf ja gar nicht, wie er und wohl auch MALLORY und OERTEL es glauben, einer *chronischen* Stauung mit ihren typischen histologischen Zeichen, sondern es genügt nach meinen Versuchen schon eine *ganz akute*, oft sogar nur vorübergehende passive Hyperämie (A, b), um ausgedehnte Gruppennekrosen hervorzurufen. Im „toten“ Schnittpräparat sind trotz der zuvor absolut sicher vorhanden gewesenen erheblichen Stauung die außerhalb der Nekrosen liegenden Capillarabschnitte wieder eng.

An die von mir außerdem erwogene obligate Mitwirkung autotoxischer Substanzen denken auch HEINRICHSDORFF, OERTEL und WÄTJEN. Dagegen sind Bakterientoxine (z. B. bei Endokarditis: LÜTHY, MALLORY) und exogene Gifte zur Erzeugung von Gruppennekrosen *nicht unbedingt notwendig!*

Ich möchte aber nicht mißverstanden werden! Es braucht nämlich durchaus nicht immer etwa nur eine durch Herzversagen oder Lebervenenkompression bedingte Stauung vorzuliegen. Es genügen wahrscheinlich auch örtliche Capillarreaktionen *anderer Genese!*

So hat RÖSSLER auf toxisch bedingte „dauerfähige Capillardilatationen“ beim Basedow aufmerksam gemacht. Immerhin darf auch dabei eine zusätzliche Rückwirkung von dem doch meist ebenfalls thyreotoxisch geschädigten Herzen angenommen werden (HABAN, ZELDENRUST und v. BEEK). Auch beim anaphylaktischen Schock spielen unspezifische Kreislaufstörungen eine bedeutsame Rolle (APITZ, MEESEN, SCHWARTZ und BIELING, VAUBEL).

Wenn wir auch die zentralen Läppchennekrosen und die Gruppennekrosen grundsätzlich scharf voneinander trennen müssen, so können sich ihre Bilder doch auch *gelegentlich kombinieren!* Dadurch mag es erklärt werden, daß die verschiedene Art und Genese dieser beiden Nekroseformen bisher nicht klar herausgearbeitet werden konnten.

Bei schweren Anämien, beim Höhentod und Unterdruckversuch (BÜCHNER, LUFT, RÖSSLER, ROSIN, ULRICH, v. ZALKA) liegen einmal die Folgen eines schweren Sauerstoffmangels vor, welcher das Läppchenzentrum hypoxämisch schädigt (zumindest unter dem einleitenden Bilde der zentralen Verfettung). Doch glaube ich nicht, daß der *akute* (!) *allgemeine Sauerstoffmangel allein* ausreicht, um Lebernekrosen hervorzurufen. Bekanntlich kann die Leberzelle sehr hohe Grade eines Sauerstoffdefizits ertragen, ehe sie abstirbt, während das Gehirn bestimmt schon vorher versagt.

In solchen Fällen muß deshalb stets noch zusätzlich die rückwirkende Schädigung von dem funktionell ebenfalls schwerst hypoxämisch geschädigten Herzmuskel (BÜCHNER, MEESSEN) mit in Betracht gezogen werden, worauf auch CAMPBELL hinweist. Eine meist durch rechtsseitiges Herzversagen bedingte starke Blutüberfüllung der Leber bei Unterdruckversuchen betonen LUFT, ROSIN und ULRICH!

Über den Rest meiner Untersuchungen kann ich mich kurz fassen. Ebenso wie COHNHEIM und LITTE, EHRHARDT, HABERER, STECKELMACHER und TISCHNER habe auch ich *konfluierende Massennekrosen* nach dauernder isolierter Unterbindung der A. hepatica gesehen.

Ferner sind sie aber auch mehrfach ungewollt bei vorübergehender Zuflußsperre des Gesamtblutes aufgetreten, wahrscheinlich dadurch, daß die längere Zeit kräftig ligiert gewesenen empfindlichen Äste der Leberarterie sich nicht wieder geöffnet (vgl. Nierenarterie, LITTEN) oder thrombosiert haben (LEXER).

Die Folgen sind dieselben: Es kommt beim Kaninchen stets nach einiger Zeit zur Spontanthrombose größerer Pfortaderäste mit nachfolgender Totalnekrose der betreffenden Leberlappen, die infolge des jetzt unterbrochenen Nachschubs von aktivem Blutplasma „autolytischen“ Charakter hat.

Viele Diskussionen hat die Frage angeregt, ob der Verschluß der Arteria hepatica primär zur Nekrose der Pfortaderwandung und damit erst sekundär zum Absterben des Leberparenchym (COHNHEIM und LITTEN, JANSON, LANGENBUCH, THÖLE, TISCHNER) oder ohne Gefäßveränderungen unmittelbar zur primären Degeneration der im Läppchenzentrum gelegenen Leberzellen führt (KASTERT, LÜTHY, ALFRED NARATH).

Meiner Meinung nach ist nicht daran zu zweifeln, daß ganz allgemein die Gefäßwandungen eines Organs einem Sauerstoffmangel gegenüber in bezug auf Nekrose widerstandsfähiger sind als die Epithelien. Das haben LITTEN für die Niere und ALFRED NARATH für die Leber des *Hundes* exakt nachgewiesen.

Dagegen ist es bisher weder mir noch anderen Untersuchern gelungen, beim *Kaninchen* durch Ligatur der Leberarterie typische zentrale Läppchennekrosen hervorzurufen (COHNHEIM und LITTEN, DOYEN und DUFOURT, v. HABERER, JANSON, KOTTMAYER u. a.). Abweichend von den Ergebnissen beim Hund kommt es nämlich beim Kaninchen sehr rasch zu einer Spontanthrombose (nicht aber Nekrose!) der Pfortader infolge des Leerlaufs ihrer (von der A. hepatica versorgten) *Vasa vasorum*, noch bevor sich die Schädigungen des epithelialen Parenchym haben manifestieren können.

Es handelt sich hier um eine besondere Artdisposition! Das ist nicht verwunderlich, wenn man die ja auch auf anderen Gebieten bestehenden grundlegenden Verschiedenheiten zwischen dem pflanzenfressenden Kaninchen und dem fleischfressenden Hund berücksichtigt. Ich erinnere nur daran, daß Gallestauung bei ersterem typische Netznekrosen, bei letzterem aber nur die sog. Clarificatio hervorruft (HIYEDA). Ferner tritt beim anaphylaktischen Schock des Kaninchens ein Spasmus der Lungengefäße (APITZ, E. FAHR) auf, wogegen der Hund den sog. Lebervenensperrmechanismus erkennen läßt (ELIAS und FELLER, MAUTNER und PICK, POPPER, STARCK).

Wenn ich schließlich noch zu dem von Hiyeda aufgestellten und kausalgenetisch geklärten Begriff der Netznekrosen Stellung nehme, so geschieht das lediglich wegen Bekanntgabe eines neuen Entstehungsfaktors. Bisher hat man diese Nekroseart durch experimentelle Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen hervorgerufen (KIKUCHI, OGATA, TISCHNER u. a.). Wie ich es jetzt erweisen konnte, treten diese charakteristischen galligen Nekrosen aber auch dann auf, wenn die Gallenwege *völlig unberührt* bleiben. So konnte ich sie u. a. auch bei den reinen Stauungsversuchen nach Lebervenensperre (Versuchsabschnitt A) mehrfach antreffen.

Sie sind hier scharf begrenzt, meist nur in einem Sektor des peripheren oder intermediären Läppchenteils gelegen (Abb. 8) und mit einzelnen hellen Einzelnekrosen vergesellschaftet. Die Galle scheint hier am Orte ihrer Entstehung in der Leberzelle selbst einzuwirken: Einerseits könnte es infolge der Kreislaufstörungen zu mechanischen Beeinträchtigungen der feinsten Gallengänge und damit zu örtlich eng umgrenzten Gallestauungen kommen.

Daß andererseits aber ein Überangebot solcher Stoffe, die zu Galle verarbeitet und dann aus der Zelle ausgestoßen werden müssen, zu einer intracellulären „Gallestauung“ und damit einer Art von Selbstvergiftung einzelner Zellen oder Zellgruppen führen kann, ist nicht ganz ausgeschlossen. Dafür könnte es sprechen, daß ich bei dauernder Ligatur der zu den oberen Leberlappen führenden großen Blutgefäße ebenso wie bei dauerndem Verschluß der von den oberen Leberlappen kommenden Lebervenen im frei durchbluteten Lobus caudatus nicht nur zahlreiche akute toxicische Einzelnekrosen, sondern auch gleichzeitig oft helle Einzelnekrosen und Netznekrosen beobachtet habe. Bei letzteren handelt es sich übrigens nicht, wie Hiyeda meint, nur um „sogenannte“ Nekrosen, sondern um ein *echtes* Absterben mit vielfach von mir sicher beobachteter Karyorrhexis!

Im Gegensatz zu dieser beschriebenen Form liegen die Netznekrosen bei intermittierender Unterbindung der zuführenden Blutgefäße, besonders oft nach Auftreten von Spontanthrombosen, ganz gleichmäßig und zirkulär um das Glisson'sche Gewebe herum (Abb. 9) und sind *nicht* scharf begrenzt. Helle Einzelnekrosen fehlen in diesen Fällen stets. Der nur allmähliche Übergang vom galligen Gewebe zur normalen Nachbarschaft, oft ohne jede Berücksichtigung physiologischer Gewebsgrenzen, spricht für einen physikalisch-chemischen Diffusionsvorgang in der Form, daß die infolge der hypoxämischen Schädigung der Gallengangswandung austretende Galle allmählich ihre Umgebung durchdringt.

Gemeinsam ist beiden Arten die sehr akute, fast „schlagartige“ Entstehungsweise. Auch GLOGGENGIESSEN hat nach Allylformiat- und Histaminvergiftung typische Netznekrosen gesehen, wie ich es aus seiner Beschreibung und Abb. 9 folgere. Da ihm aber die Arbeiten von Hiyeda, Kikuchi u. a. und damit die gesicherte ätiologische Bedeutung der Galleinwirkung entgangen zu sein scheinen, so erwägt er nur die „schlagartige Wirkung eines Giftes auf das Zellprotoplasma“, ohne die Möglichkeit einer Gallewirkung zu diskutieren. Statt dessen weist er mehrfach auf die starke Ähnlichkeit der Veränderungen mit der blasigen Entartung hin; eine Differentialdiagnose, welche ich im vorigen Kapitel ausführlich erörtert habe.

Kehren wir am Schluß dieser Arbeit zu den in der Einleitung angeführten Behauptungen anderer Autoren zurück, so habe ich es allein schon durch Auswertung verschiedenartiger Durchblutungsstörungen nachweisen können, daß durchaus nicht etwa „heterogene Schädigungen ... alle zu demselben Bild der Lebernekrose“ führen, wie es FISCHLER und HJÄRRE annehmen. GLOGGENGIESSEN vollends widerspricht seinen eigenen Versuchsergebnissen, wenn er behauptet, daß „die Leber in einer überwiegenden Mehrheit mit dem Bilde der zentralen Leberläppchennekrose reagiert“; denn in Wirklichkeit hat er in seinen vielseitigen Experimenten mindestens 4 verschiedene Nekroseformen beschrieben (Einzelnekrosen, Gruppennekrosen, in Nekrose übergehende „blasige Entartung“ und Netznekrosen). Von den seiner Meinung nach so häufig auftretenden zentralen Läppchennekrosen bringt er dagegen kein restlos überzeugendes Beispiel.

Zusammenfassung.

Bei experimentellen Untersuchungen mit teils vorübergehendem, teils dauerndem mechanischen Verschluß entweder der zu- oder der abführenden Blutgefäße ist es mir gelungen, in der Leber des Kaninchens *mehrere grundsätzlich verschiedene Arten von Nekrosen* hervorzurufen. Als Sonderformen, welche bisher in ihrer Eigenart nicht genügend gewürdigt wurden, habe ich die *akuten, toxischen Einzelnekrosen* und die *Gruppennekrosen* der Leber hervorgehoben.

Die *akuten toxischen Einzelnekrosen*, welche mit den langsamer entstehenden, einen „physiologischen Zellverschleiß“ darstellenden dunklen Einzelnekrosen in gewisser Hinsicht verwandt zu sein scheinen, bilden sich außerordentlich rasch nach Einwirkung von solchen toxischen Substanzen, die bei relativ kurzdauernder, aber sehr hochgradiger Blutstauung im Pfortadergebiet entstehen. Ein direkter Sauerstoffmangel spielt bei ihrem Zustandekommen keine erweisbare Rolle. Da sie nach Eintritt normaler Durchblutungsverhältnisse schnell und spurlos verschwinden, können sie dem Unkundigen leicht entgehen.

Die Gruppennekrosen müssen morphologisch und ätiologisch von den zentralen Läppchennekrosen getrennt werden, mit denen sie bisher meist identifiziert wurden. Die seit langem bekannten *echten zentralen Läppchennekrosen*, deren Erzeugung beim Kaninchen bisher nicht gelungen ist, sind der Zentralvene stets unmittelbar benachbart und zirkulär um diese angeordnet. Sie kommen immer in allen Läppchen der betreffenden Leber vor, entstehen nur allmählich und sind progressiv, d. h. greifen nach und nach ohne scharfe Grenze auf das benachbarte Lebergewebe über. Ihre Ursache ist der centroacinär am stärksten entwickelte Sauerstoffmangel, ihre Vorstufe oft die hypoxämische zentrale Leberverfettung.

Im Gegensatz dazu stellen die *Gruppennekrosen* eine nicht progressivende Nekrobiose mehrerer außerordentlich scharf gegenüber der unveränderten Umgebung abgegrenzter Leberbezirke dar. Sie liegen bevorzugt in der Intermediärzone einzelner, selten aller Leberläppchen. Charakteristisch ist die keil- oder fleckförmige, nur auf Sektoren des Aculus beschränkte Gestalt. Sie verdanken ihre rasche Entstehung einer gemeinsamen, aktiven Capillarreaktion, welche vielleicht auf dem Nervenwege ausgelöst wird und für die sich bei einer hochgradigen akuten (!) Blutstauung in der Leber der adäquate Reiz entwickelt. Eine besondere Bedeutung eines Sauerstoffmangels lässt sich nicht erweisen. Die Vorstufe der Gruppennekrosen stellt häufig (immer ?) die vacuolige Degeneration der Leberzellen dar.

Beim Menschen können sich gelegentlich Gruppennekrosen und zentrale Läppchennekrosen kombinieren.

Die bisher nur bei mechanischer Gallestauung beschriebenen *Netznekrosen* der Kaninchenleber treten auch bei reinen Kreislaufstörungen, also ohne jeden Eingriff am Gallengangssystem auf, wobei zwei genetisch verschiedene Formen zu unterscheiden sind, deren eine oft mit hellen Einzelnekrosen zusammen vorkommt.

Literatur.

Die insgesamt 163 Einzelangaben können aus Gründen der Platzersparnis nicht zum Abdruck gelangen. Es werden deshalb nur die seit 1929 erschienenen Arbeiten angeführt, soweit sie nicht schon in meiner vorigen Veröffentlichung [Virchows Arch. 315, 587 (1948)] zitiert worden sind.

- ALBERTINI, v. u. GRUMBACH: Schweiz. med. Wschr. 1938, 1309. — APITZ: Virchows Arch. 289, 46 (1933); 293, 1 (1934). — BELT: J. Path. a. Bacter. 1939. Zit. nach RÖSSELE. — BÖHM: Z. Zellforsch. 15, 272 (1932). — BÜCHNER u. LUFT: Klin. Wschr. 1936, 213. — CRAVEN: Bull. Hopkins Hosp., Baltim. 48, 131 (1931). — DOEBERSTEIN u. HOCK: Z. physiol. Chem. 280, 21 (1944). — EGER: Virchows Arch. 315, 159 (1948). — FAHR, E.: Virchows Arch. 314, 499 (1947). — GERLER: Ann. anat. Path. 10, 555 (1933). — GRIESHAMMER: Zbl. Path. 77, 49 (1941). — GROLL: Beitr. path. Anat. 103, 271 (1939). — GRÜBER: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1, S. 506. 1930. — GRUMBRECHT u. LOESER: Klin. Wschr. 1939, 1195. — GÜNTHER: Beitr. path. Anat. 105, 256 (1941). — HABAN: Beitr. path. Anat. 95, 573 (1935). — HANSON: Biochem. Z. 318, 297 (1947). — HEINLEIN: Verh. dtsch. path. Ges. 1936, 93. — HELMKE: Virchows Arch. 304, 255 (1939). — HOLLE: Z. inn. Med. 1946, 184. — IFF: Beitr. path. Anat. 86, 83 (1931). — KALK u. BÜCHNER: Klin. Wschr. 1947, 874. — KASTERT: Virchows Arch. 294, 774 (1935). — KETTLER: Virchows Arch. 315, 587 (1948). — Z. inn. Med. 1949, H. 5/6. — KLINGE: Virchows Arch. 286, 344 (1932). — KNEPPER: Klin. Wschr. 1934, 1751. — KÜHN: Beitr. path. Anat. 109, 589 (1947). — LEUPOLD: Der Zell- und Gewebsstoffwechsel als innere Krankheitsbedingung. Leipzig: Georg Thieme 1945. — MACMAHON and MALLORY: Amer. J. Path. 7, 299 (1931). — MASUGI: Beitr. path. Anat. 91, 82 (1933). — MEESSEN: Beitr. path. Anat. 99, 329 (1937); 102, 191 (1939). — PETZOLD: Beitr. path. Anat. 106, 207 (1942). — PREISSNER: Inaug.-Diss. Halle 1948. — RANDERATH: Zbl. Path. 59, 193 (1934). — Z. klin. Med. 127, 327 (1935). — RÖSSELE: Schweiz. med. Wschr. 1929, 4. — Jkurse ärztl. Fortbild. 33, 1 (1942). — Zbl. Path. 83, 51 (1944). — ROTHE: Frankf. Z. Path. 51, 1 (1938). — SCHIFFRIN: Virchows Arch. 287, 175 (1933). — SCHÖNHOLZER: Beitr. path. Anat. 97, 526 (1936). — SCHWARTZ u. BIELING: Verh. dtsch. path. Ges. 1931, 226. — SCHWIECK u. SCHÖTTLER: Klin. Wschr. 1943, 477. — SIEGMUND: Verh. dtsch. path. Ges., Diskuss.-Bem. 1936, 251. — STAEMMLER: Verh. dtsch. path. Ges., Diskuss.-Bem. 1936, 251. — TANNENBERG: Amer. J. Path. 15 (1939). Zit. nach RÖSSELE. — TERBRÜGGEN: Klin. Wschr. 1937, 285. — Z. inn. Med. 1947, 710. — VAUBEL: Beitr. path. Anat. 89, 374 (1932). — WÄTJEN: Verh. dtsch. path. Ges. 1937, 148. — WEBER, H. W.: Frankf. Z. Path. 59, 52 (1947). — ZELDENRUST u. v. BEEK: Beitr. path. Anat. 103, 568 (1939).