

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

## **Zur Pathogenese hydropischer Zellveränderungen in Leber und Niere.**

Von

**LOUIS-HEINZ KETTLER.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. August 1951.)

Angesichts der nach wie vor geteilten Auffassungen über die Bedeutung verschiedener Formen der hydropischen Zellveränderungen scheinen mir die Störungen des Wasserstoffwechsels in den Epithelzellen von Leber und Niere durchaus noch einer weiteren Klärung zu bedürfen. Insbesondere aber fühle ich mich zu einer erneuten Veröffentlichung deshalb verpflichtet, weil ich bereits auf der 34. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Wiesbaden (1950) auf die jetzt vorgelegten, die kausale Pathogenese betreffenden Ausführungen verwiesen habe.

Da der exakte morphologische Nachweis *gebundenen* Wassers im Zellinneren fast unmöglich ist, wird man beim Auftreten *freien* Wassers im Zelleib immer wieder die gleiche Frage zu stellen haben, ob nämlich dieses jetzt sichtbare Wasser schon vorher dort vorhanden war und nur infolge intracellulärer Umlagerungen erkennbar wurde (z. B. durch Entquellungen, kolloidale Entmischungen u. a.), oder aber ob ein Flüssigkeitseinstrom von außen stattgefunden hat. Selbst wenn diese Frage bei den uns vorwiegend interessierenden Veränderungen — der vacuoligen Umwandlung und der blasigen Entartung — im Sinne eines von außen kommenden Wasserangebotes entschieden sein sollte, dann ist doch noch nicht ohne weiteres einzusehen, warum es einerseits in der Mehrzahl der Fälle zu einer die Integrität der Zelle wahren Begrenzung des Wassereinstromes kommt, weshalb aber andererseits sehr selten einmal der Zelleib so lange ungehemmt mit Wasser vollläuft, bis der Zelltod eintritt.

Diesen beiden skizzierten Möglichkeiten entspricht auf der einen Seite die vacuolige Umwandlung, bei welcher meist nur unerhebliche, jedenfalls stets begrenzte, das Zelleben nicht gefährdende Flüssigkeitsmengen aufgenommen werden — zum anderen die blasige Entartung, bei welcher massenhaft Wasser von außen so lange einströmt, bis die Zelle stirbt. Hierin sehe ich bedeutsame Unterschiede, welche es nahelegen, zwischen zwei verschiedenen Formen der Wasserstoffwechselstörungen zu unterscheiden.

Diese sind auch morphologisch kenntlich, wie ich es bereits früher berichtet habe. Entscheidend für die Zuordnung zu dem einen oder anderen Bilde sind die auffälligen Unterschiede im *Zellvolumen*. Exakte statistische Auswertungen meines Mitarbeiters KIRGIS haben die Bedeutung der excessiven Zellvergrößerung bei der blasigen Entartung gesichert, wogegen die vacuolige Umwandlung vielfach sogar mit einer Verkleinerung der Zelle einhergeht (KETTLER, MANZINI), jedenfalls aber beachtenswerte Größenzunahmen im Sektionsmaterial relativ selten

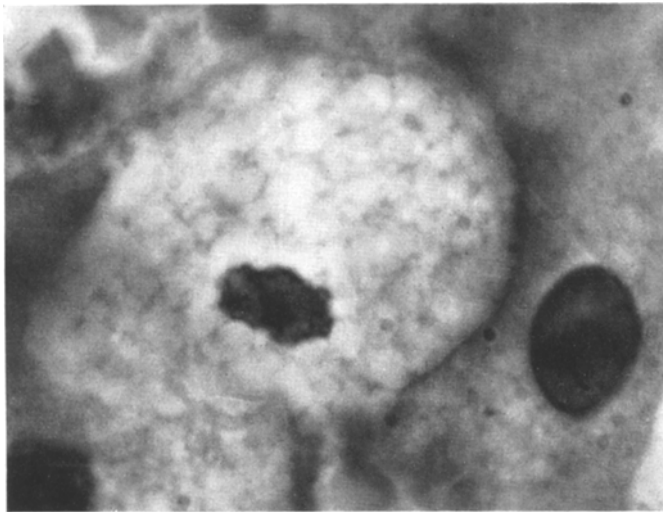


Abb. 1. Bläsig entartete Leberzelle. 64 Jahre, ♂. Häm.-Eos. 1200mal.

vorzukommen scheinen. Wohl nicht nur von der so erheblich verschiedenen Größe der Leberzellen scheint die Weite der Lebersinusoiden abhängig zu sein, welche im Bereich vacuolig umgewandelter Zellbezirke auffallend weit, innerhalb von Blasenzellherden dagegen meist sehr eng angetroffen werden. — Ein weiteres untrügliches Unterscheidungsmerkmal ist die erhebliche *Kernpyknose* in der Blasenzone (Abb. 1), wogegen der Kern bei der vacuoligen Umwandlung fast stets unversehrt bleibt.

Was schließlich die Form der Wassereinlagerung anlangt, so liegen bei der vacuoligen Umwandlung stets wohlkonturierte Hohlräume vor, welche lediglich „expansiv“ das Zellplasma verdrängen. Im Gegensatz dazu kann das Plasma bei der blasigen Entartung in der eingedrungenen Flüssigkeit weitgehend emulgiert werden, wobei dann feinstschaumige Strukturen entstehen. Daß diese Befunde vor allem für die Leber charakteristisch sind, in der Niere jedoch vielfach Abweichungen erkennen lassen, habe ich früher berichtet. Da ich bei Tierversuchen in der lebensfrisch fixierten, blasig umgewandelten Niere ebenfalls die „feinwabige“ Struktur wie in der Leber feststellen konnte (Ölimmersion! s. unten), beim Menschen aber nicht, muß meines Erachtens bei letzterem auch an Auswirkungen der ja

gerade in den Epithelien der Tubuli contorti sehr frühzeitig einsetzenden Autolyse gedacht werden.

Die beschriebenen *morphologischen* Merkmale lassen mir eine Unterscheidung zwischen 2 Formen der hydropischen Umwandlung, der vacuoligen Umwandlung und der blasigen Entartung, durchaus angebracht und berechtigt erscheinen, und auch ALTMANN, FISCHER-WASELS, MANZINI, ROSIN und ULRICH haben eine begriffliche Trennung zwischen beiden für angezeigt gehalten. Da sich aber DOERR und LÜDERS bisher gegen eine scharfe Trennung ausgesprochen haben, so soll es Aufgabe vorliegender Untersuchungsreihe sein, die Frage zu beantworten, ob sich auch hinsichtlich der Pathogenese markante Unterscheidungsmerkmale zwischen beiden Zellveränderungen finden lassen.

### I. Untersuchungen am menschlichen Sektionsmaterial.

Über das Vorkommen und die mutmaßlichen Ursachen der eigentlichen „vacuoligen Degeneration“ in menschlichen Lebern habe ich bereits im Jahre 1948 unter Berücksichtigung von 336 Sektionsfällen ausführlich berichtet; auch liegen von HESSE ähnliche Untersuchungen vor. Dagegen muß hier über die Pathogenese der nur sehr selten beobachteten echten „blasigen Entartung“ gesprochen werden.

Ich verfüge augenblicklich über insgesamt 7 Sektionsfälle. Zweimal waren Leber und Nieren gleichzeitig und gleichsinnig erkrankt, und ich habe diese beiden Beobachtungen zur Grundlage meiner Ausführungen in Wiesbaden gemacht. Außerdem war in 4 weiteren Fällen die Leber, in einem letzten die Niere isoliert blasig degeneriert.

Die blasige Entartung kann in jedem Lebensalter vorkommen. So sah ich sie in der Niere eines 4 Monate und in der Leber eines 10 Jahre alten Mädchens; weiter bei einem 31jährigen Manne (Leber) und schließlich bei 4 Menschen zwischen 49 und 64 Jahren. Auch eine besondere Geschlechtsbevorzugung scheint nicht zu bestehen (3 männliche, 4 weibliche Fälle).

Hinsichtlich der feineren Morphologie kann im allgemeinen auf meine früheren Ausführungen verwiesen werden. Bezüglich der topographischen Verteilung sei an die stets zentrale Lage der blasig degenerierten Zellen im Leberläppchen erinnert (Abb. 2), und in der Niere sind vorwiegend die Hauptstücke beteiligt (Abb. 3). *Ein* neuer Gesichtspunkt verdient es, noch besonders hervorgehoben zu werden. Nach FISCHER-WASELS soll sich in den Blasen Zellen „mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden weder Fett noch Pigment, noch Glykogen nachweisen“ lassen. Dem muß ich jedoch auf Grund meiner Erfahrungen am Sektionsmaterial und im Tierexperiment widersprechen. Ich habe nämlich bei 5 verschiedenen Menschen in den gleichen Leberzellen eindeutig sowohl *Fett* als auch *Pigment* neben dem überreichlich vorhandenen Wasser nachgewiesen.

Einmal (S. 162/47) handelt es sich nur um geringe *Fett* mengen, welche in Form kleiner Tröpfchen in der Peripherie einzelner Blasen Zellen liegen. Die Mehrzahl der

blasig entarteten Epithelien ist fettfrei. In einem zweiten Falle (S. 124/47) enthalten die meisten Blasenellen ziemlich viel mitteltropfiges Fett. Die Natur der durchaus im Vordergrund stehenden erheblichen hydropischen Umwandlung ist aber überall klar ersichtlich; auch ist eine ganze Reihe völlig fettfreier Wasserzellen zu finden.

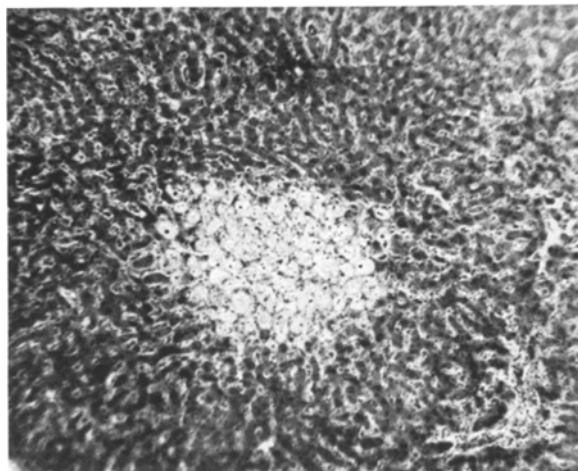


Abb. 2. Blasige Entartung im Lappchenzentrum der Leber. 64 Jahre, ♂, Häm.-Eos. 75mal.

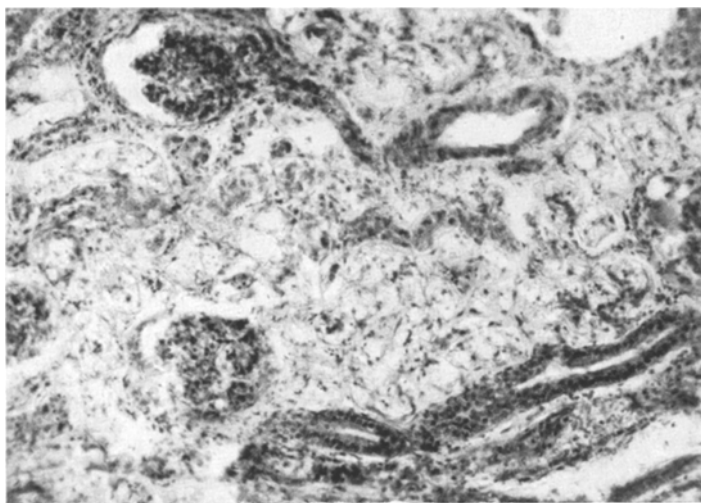


Abb. 3. Blasige Entartung der Harnkanälchenepithelien. 64 Jahre, ♂ Häm.-Eos. 135mal.

Bei dem 10jährigen Mädchen (S. 185/48) jedoch scheint auf den ersten Blick eine zentrale Verfettung das Leberbild zu beherrschen. Erst die Kernpyknose in den fetthaltigen Zellen macht den Beobachter stutzig und läßt ihn zwischen den zahlreichen größeren Fettropfen in manchen Zellen die eigenartig schaumige Beschaffenheit des Protoplasmas erkennen. Vollends gesichert wird die Diagnose durch den Nachweis echter, praktisch fettfreier Blasenellen in anderen Abschnitten derselben Leber.

Die von mir in 5 Fällen innerhalb von Blaszellen beobachteten *Pigmente* stellen einmal Galle, zum anderen Lipofuscin dar. Die Galle (S. 764/46, mechanischer Ikterus infolge eines Choledochuskrebses) liegt oft feinkörnig, mehrfach aber auch grobkörnig inmitten des verwässerten Zelleibes, dessen feinvacuoläre Struktur im übrigen völlig unverändert erscheint. Das Lipofuscin der übrigen 4 Fälle ist stets feinkörnig und ziemlich gleichmäßig in den Zelleib eingestreut.

Fett- und Pigmentablagerung schließen sich nicht etwa gegenseitig aus; vielmehr konnte ich bei den 3 oben beschriebenen Fällen in den gleichen blasig entarteten Zellen Fetttropfen und Pigment nebeneinander beobachten. Bei S. 124/47 und 162/47 halten sich die beiden Stoffe annähernd die Waage, wohingegen bei S. 185/48 das Pigment gegenüber den reichlich vorhandenen Fettmassen ganz in den Hintergrund tritt.

Die blasig umgewandelten Nierenepithelien sind viel eintöniger strukturiert. Pigmente konnte ich nie beobachten, Fett war bei S. 1052/46 nur in geringen Mengen in manchen Blaszellen nachweisbar.

Für unsere späteren Fragestellungen bezüglich der kausalen Pathogenese muß schließlich noch den gegenseitigen Beziehungen zwischen Leber und Nieren nachgegangen werden. In 2 Fällen (S. 124/47 und S. 276/49) ist die blasige Entartung sowohl in der Leber als auch in der Niere vorhanden. In 2 weiteren Fällen (S. 162/47 und S. 185/48) mit stärkster blasiger Entartung der Leber ist die Niere ebenfalls schwer degenerativ erkrankt, allerdings nicht in Form einer hydropischen Umwandlung. Vielmehr bestehen im ersten Falle ausgedehnte Nekrotisierungen der Harnkanälchenepithelien mit Abstoßung derselben ins Lumen und Verkalkungen ähnlich wie bei der Sublimatnephrose, im zweiten Falle liegen ausgedehnte infarktartige Rindennekrosen mit breiter hämorrhagischer Randzone und Ansammlung größerer Fetttropfen in den zugrunde gehenden Harnkanälchen vor. In einem weiteren Falle mit starker hydropischer Umwandlung der Nierenepithelien (S. 1052/46) weisen die Leberzellen zwar keinen übermäßigen Wassergehalt auf, es liegt aber eine schwere diffuse, grobtropfige Verfettung vor. [In 2 weiteren Fällen ist leider eine mikroskopische Untersuchung der Nieren verabsäumt worden; makroskopisch fand sich eine cholämische Nephrose (S. 764/46) bzw. eine mäßige trübe Schwellung (S. 182/47) notiert.]

Die Klärung der kausalen Genese der blasigen Entartung ist bei diesen 7 Fällen wegen der Vielzahl möglicher Ursachen keineswegs eindeutig durchführbar. Es scheint erfolgversprechend, die Anamnesen sowie die klinischen und Sektionsbefunde im Vergleich zu den in der Literatur mit intracellulären Wasserstoffwechselstörungen in Zusammenhang gebrachten Faktoren auszuwerten: nämlich der Infusion großer Flüssigkeitsmengen, ferner verschiedenartiger Intoxikationen, allgemeiner oder örtlicher Kreislaufstörungen und schließlich einer Hypoxämie.

In 3 Fällen lag ein Krebs im Oberbauch vor, 2mal ein Magenkrebs (S. 182/47 und S. 276/49), 1mal ein Choledochuscarcinom (S. 764/46), das zu einer erheblichen Gallerrückstauung in die Leber geführt hatte. Doch sind die blasig entarteten Zellen nicht etwa mit den sog. „hellen Zellen“ identisch, wie sie nach Gallereinwirkung im Tierexperiment auftreten. Unter der Bezeichnung der „hellen Einzel- und Massennekrosen“ der Kaninchenleber habe ich sie a. a. O. ausführlich besprochen (1948). — Die beiden Magenkrebs waren inoperabel, oberflächlich ulceriert; bei dem einen bestand ein erheblicher Ascites, beim anderen eine beginnende Peritonitis. Metastasen waren nur in geringer Zahl vorhanden (jedoch *nicht* in der Leber).

Zwei weitere Fälle boten das klinische Bild einer mehrtägigen Anurie, einmal (S. 124/47) verbunden mit Urämie und Sepsis, ausgehend von einer jauchigen Eiterung im Bereich des Wundbettes einer Prostataktomie; im zweiten Falle (S. 162/47) nach Exstirpation einer rechtsseitigen Sackniere bei schwerster Nephrose und Infarzierungen der linken Niere. In beiden Fällen wurden 50%ige Traubenzucker- und 5%ige Kochsalzinfusionen (in Mengen bis zu 1000 cm<sup>3</sup>/die) intravenös verabfolgt. Auch kleine Bluttransfusionen (je 100 cm<sup>3</sup>) kamen zur Anwendung.

Bei den 3 operierten Fällen (S. 124, 162 und 182/47) wurden Äthernarkosen durchgeführt. Bei 2 Erwachsenenfällen (S. 124 und 182/47) berichtet das Krankenblatt ausdrücklich von einem vieltägigen paralytischen Ileus. Einmal wurde ein Seifeneinlauf gemacht.

Noch unübersichtlicher liegen die beiden Kinderfälle: Der 4monatige weibliche Säugling litt an einer alimentären Intoxikation, welche gegenüber den üblichen gleichartigen Krankheitsfällen nur insofern Besonderheiten aufwies, als eine gewisse Blutungsneigung (Harnblase, Magen, Darm) vorlag. — Das 10jährige Mädchen bekam seit Jahren zunehmend häufiger epileptiforme Krampfanfälle, deren eigentliche Ursache klinisch und anatomisch nicht zu klären war. — Sulfonamide oder ähnliche differente Heilmittel wurden in keinem unserer 7 Fälle verabreicht.

Suchen wir aus diesen Unterlagen ein klares Bild über die Ätiologie der blasigen Entartung zu gewinnen, so kann wegen der Vielzahl gegebener Möglichkeiten nur per exclusionem vorgegangen werden. Für das Bestehen *allgemeiner* Kreislaufstörungen ließen sich nirgends Anhaltspunkte gewinnen, besonders das Herz war ohne pathologischen Befund. Naturgemäß ist die Beurteilung hinsichtlich etwaiger *örtlicher*, oft nerval bedingter, vielfach noch dazu flüchtiger Durchblutungsstörungen am Sektionstisch meist unmöglich. Lediglich eine nennenswerte venöse Hyperämie läßt sich in unseren Fällen ausschließen. — Ebenso wenig konnten Anhaltspunkte für das Vorliegen einer *allgemeinen* Hypoxämie gefunden werden.

So bleiben noch 2 Möglichkeiten: die intravenöse Infusion größerer Mengen (bis 1000 cm<sup>3</sup>) einer 5%igen Kochsalz- bzw. 50%igen Traubenzuckerlösung (in 2 Fällen) und schließlich *toxische Einwirkungen*. Gerade letztere dürften ja in Vielzahl bei fast allen unseren Fällen eingewirkt haben, sei es exogen (Äthernarkose 3mal, Seifeneinlauf ?), sei es endogen: Zu denken wäre hier an differente Stoffwechselprodukte des Darmes bei paralytischem Ileus (2 Fälle) oder bei alimentärer Intoxikation, an Galle, an Krebszerfallsstoffe (3 Fälle) oder stark vermehrte harnpflichtige Substanzen bei Urämie (2 Fälle). In einzelnen unserer Fälle dürften weitere schwere, jedoch nicht näher definierbare Stoffwechselstörungen

vorgelegen haben, woran z. B. die diffuse toxische Leberverfettung oder die ausgedehnten Rindennekrosen der Niere ohne nachweisbare Gefäßbeteiligung (in 2 Fällen) denken lassen.

Als disponierende Momente müssen schließlich Unterernährungs-, vor allem Eiweißmangelschäden, mit in Erwägung gezogen werden. Diese können einmal in akuter Form (Fasten vor und nach Operationen) vorgelegen haben oder auch als chronische Inanitionszustände, wie sie infolge Mangelernährung der Nachkriegsjahre bekannt sind.

## II. Tierexperimentelle Untersuchungen.

Bei den mit hydropischen Zellveränderungen einhergehenden *menschlichen* Erkrankungen liegt fast stets ein größerer Komplex verschiedener möglicher Ursachen vor, dessen einzelne Faktoren sich in ihrer eigentlichen Bedeutung kaum abschätzen lassen. Es hat sich deshalb das Tierexperiment zur Überprüfung der Wasserstoffwechselstörungen seit langem großer Beliebtheit erfreut, weil sich bei ihm einzelne Komponenten hinsichtlich ihrer pathogenetischen Wirkung isoliert verfolgen lassen. Angaben über die zahlreichen bisher erschienenen experimentellen Arbeiten mit dem Ergebnis einer hydropischen Umwandlung sind bei ALTMANN und KETTLER zu finden. Neuerdings hat DOERR in umfangreichen Versuchen mit Glykolen vor allem in der Niere, gelegentlich auch in der Leber eine blasige Entartung erzielt. Um den von mir verfolgten etwaigen Unterschieden in der Pathogenese beider Umwandlungsformen genauer nachgehen zu können, habe ich im Anschluß an meine früheren Stauungsversuche an der Leber folgende weiteren Experimente durchgeführt.

### a) Vergiftungen mit Cocain.

Da sich eine echte blasige Entartung im Tierversuch durchaus nicht leicht und regelmäßig erzeugen läßt, habe ich zunächst auf jenes klassische Mittel zurückgegriffen, mit welchem es schon P. EHRLICH vor nunmehr über 60 Jahren gelungen ist, Blasenellen in der Mäuseleber hervorzurufen. Zwar wurden schon damals die auftretenden anatomischen Veränderungen (wie enorme Wasseraufnahme, Verfettung und Nekrosen) summarisch geschildert, doch vermisse ich genauere Einzelheiten hinsichtlich der gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen im Zelleib eingeschlossenen Stoffe und Differenzierungen des morphologischen Befundes je nach der Versuchsdauer und Höhe der Giftdosis.

Für diese Versuchsreihe standen 43 weiße Mäuse zur Verfügung, von denen 37 mit Cocain behandelt wurden, während 6 als Kontrolltiere liefen. — Den ersten 6 Versuchsmäusen wurde das Gift nur subcutan verabfolgt. Da sich hierbei aber die Giftwirkung nicht gleichmäßig genug verteilen läßt und so einerseits wirkungslose Unterdosierungen, andererseits sehr rasch vom Tode gefolgte Überdosierungen un-

vermeidlich waren, fütterte ich die restlichen 31 Mäuse mit kleinen Weißbrotbröckchen, die mit einer genau abgemessenen Menge Cocainlösung getränkt und in Abständen von 12—24 Std verabreicht wurden. Selbst wenn die Mäuse diese kleinen Bissen in einzelnen Fällen nicht ganz aufgefressen hatten, ließ sich trotzdem die aufgenommene Cocainmenge aus den übriggebliebenen Brotresten leicht und annähernd genau schätzen. Die Gesamtdosis betrug bei subcutaner Anwendung 0,001 bis 0,01 g Cocain (verabfolgt in 2%iger wäßriger Lösung) und bei den Fütterungsversuchen 0,003 — 0,02 g. — 30 Tiere endeten spontan nach einer Versuchsdauer von 1 min bis 70 Std, 7 Tiere wurden nach 8—58stündiger Versuchzeit durch Dekapitation getötet.

Im Gegensatz zu EHRLICH, welcher — wenn ich ihn recht verstanden habe — in jedem Falle eine starke blasige Entartung erzielt hat, konnte ich in der *Leber* nur in 14 von insgesamt 37 Fällen Blasenellen auftreten sehen; darunter 11mal reichlich, 3mal dagegen nur vereinzelt und in schwacher Ausbildung. 10 Lebern boten das Bild der sog. vacuoligen Umwandlung. 3 Fälle waren besonders interessant durch Kombination einer blasigen Entartung mit einer vacuoligen Degeneration. In 25 (von 37) Fällen bestand eine Verfettung der Leberzellen, welche 15mal stark war. 22mal lagen verschiedene, zum Teil miteinander kombinierte Formen von Nekrosen vor: meist (d. h. in 18 Fällen) zentral und zirkulär um die Vene gelegene Gruppennekrosen, 7mal verschiedene Formen von Einzelnekrosen.

Die *Nieren*befunde bieten bei der Cocainvergiftung ein nicht so buntes Bild wie diejenigen der Leber. Echte blasige Entartungen und Nekrosen habe ich nicht gesehen. Eine mäßige Verfettung der Tubulusepithelien lag nur in 2 Fällen vor (jeweils 26 Std nach 0,01 g Cocain per os). Dagegen ist eine vacuolige Umwandlung in der Nierenrinde recht häufig ausgebildet (in 14 von 33 untersuchten Fällen). Die umgewandelten Zellen liegen stets in den äußeren Rindenschichten, meist direkt subcapsulär. Die Vacuolen sind oft groß, meist nur in Einzahl, selten zu 2 oder mehr in einer Zelle vorhanden.

Die *Auswertung der Leberbefunde* ist nach 2 Seiten hin aufschlußreich. Einmal interessiert die Abhängigkeit des Auftretens der einzelnen morphologischen Veränderungen von der Giftmenge und Versuchsdauer; zum zweiten das gegenseitige Verhalten der verschiedenen Degenerationsformen im Lappenbereich bzw. in gleichen Zellindividuen.

Verfettungen fehlen interessanterweise bei allen 6 subcutan behandelten Mäusen, ferner bei 5 Fällen mit 2,5—9,5stündiger Einwirkungsdauer von je 0,01 Cocain per os. In 2 dieser fettfreien Fälle können auch keine weiteren pathologischen Befunde vermerkt werden (und zwar nach 0,001 Cocain subcutan — Versuchsdauer 10 min — bzw. nach 0,01 Cocain per os — Dauer 8 Std). Fettablagerungen mittleren Grades mehrfach schon nach weniger als 20 Std; starke Verfettungen allerdings erst nach mehr als 30 Std. Nekrosen treten erst nach einer bestimmten längeren Versuchsdauer — allerfrühestens nach 24 Std, meist aber erst nach 30—50 Std — in Erscheinung, und zwar teils echte Gruppennekrosen, teils gehäufte Einzelnekrosen. Gesetzmäßige zeitliche Verschiedenheiten im Auftreten dieser beiden Formen



konnte ich nicht feststellen. Die Cocaindosen betrugen dabei zwischen 0,01 und 0,02 g per os.

Die bei 10 Fällen verzeichnete Vacuolenbildung in Leberzellen machte sich auffallenderweise nach *sehr kurzen* Einwirkungszeiten geltend (bei 8 Tieren nach wenigen Minuten bis 9,5 Std). Die Cocaindosen lagen dabei um 0,01 g per os bzw. 0,001—0,002 g subcutan (einmal sogar 0,01 subcutan!).

Die typische blasige Entartung konnte ich frühestens nach etwa 30 Std, häufiger erst nach 40—50 Std beobachten (mit Ausnahme eines Falles, bei dem dieselbe bereits 24 Std nach *subcutaner Injektion* von 0,001 Cocain ausgebildet war). Die Giftdosis der Fütterungsfälle bewegte sich meist in etwas höheren Werten (0,02 g per os), doch habe ich auch vereinzelt nach nur 0,006 g per os schon deutliche Blaszellen auftreten sehen. — Die Kombination einer blasigen Entartung mit einer vacuoligen Umwandlung lag in 3 Fällen vor, und zwar jeweils nach 0,01 Cocain per os bei einer Versuchsdauer von 26 Std (2 Fälle) bzw. 31,5 Std (1 Fall). (Auch Gruppennekrosen und Verfettungen waren gleichzeitig vorhanden.)

Von Bedeutung scheinen mir die gegenseitigen topographischen Verteilungen im Läppchenbereich und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Degenerationsformen in ein und derselben Zelle zu sein. Was erstere anlangt, so liegen die Gruppennekrosen stets zentral, das Fett meist in der Intermediärzone, nur selten (2mal) läppchenperipher. Eine zentrale Verfettung ist ausgesprochen selten.

Die blasige Entartung findet sich nur in *einem* Falle (B 22) streng läppchenzentral, unmittelbar an die Zentralvene anstoßend: allerdings fehlen hier Nekrosen völlig. In allen anderen Lebern wird das Läppchenzentrum von Gruppennekrosen eingenommen; hier schließen die Blaszellen direkt an die Nekrosen an und umgeben sie bandförmig, sind also im intermediären Läppchenbereich gelegen (Abb. 4). Die Ausdehnung der blasigen Zone nach peripher ist wechselnd: Oft reicht sie bis fast an das GLISSONSche Gewebe heran, vielfach bleibt aber noch ein breiter Saum normaler Zellen in der Peripherie erhalten.

Die vacuolige Umwandlung ist nur ganz selten (in *einem* von 10 Fällen) gleichzeitig mit Nekrosen in derselben Leber gekoppelt; hier liegen die vacuolisierten Elemente in der Läppchenperipherie. In weiteren 5 Fällen finden sich die Vacuolen unmittelbar um die Zentralvene gelagert. Allerdings können mehrfach Läppchen verzeichnet werden, in denen die ganz zentral gelegenen, die Vene unmittelbar berührenden Leberzellen *vakuolenfrei* sind! In den letzten 4 Fällen schließlich sind die vacuolisierten Herde unregelmäßig fleckförmig in der Leber verteilt und bevorzugen auffälligerweise die Intermediärzone. Übrigens habe ich ebenso wie in früheren Versuchen (1947) auch in dieser Versuchsreihe die Lebersinusoiden stets weit und prall mit Erythrocyten angefüllt gefunden.

Aus später zu erörternden Gründen weise ich ausdrücklich darauf hin, daß sich nur in 2 von 10 Fällen neben einer mäßigen Vacuolenbildung gleichzeitig eine Verfettung findet. Immer dann aber, wenn eine besonders starke Vacuolisierung vorliegt — und zwar sind das die ganz kurzfristigen Fälle — fehlt jegliche Verfettung. Dagegen ist der Befund des gleichzeitigen Bestehens einer Verfettung und einer blasigen Entartung nicht nur in der gleichen Leber, sondern auch in denselben Epithelzellen fast regelmäßig zu erheben. So sind bei 13 Mäusen nach Verfüt-

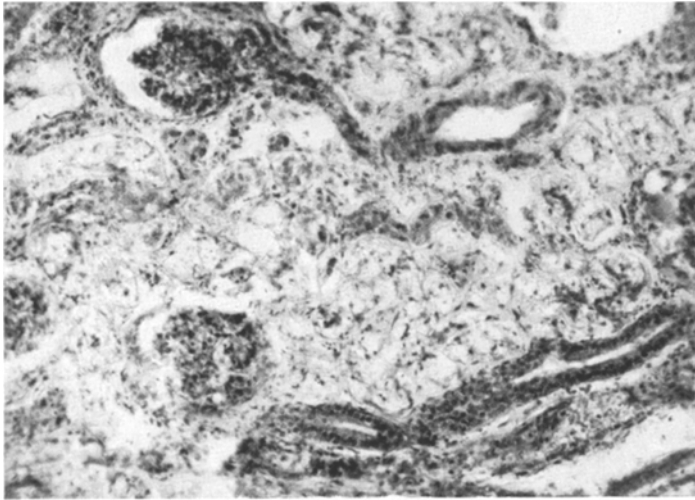


Abb. 4. Nekrose im Zentrum, blasige Entartung in der Intermediärzone und Verfettung weiter peripher im Leberläppchen nach Cocainvergiftung. Maus B 25. Häm.-Eos. 400mal.

terungen von Cocain regelmäßig fetthaltige Wasserzellen vorhanden (Abb. 5). Daneben existieren aber stets fettfreie, blasig umgewandelte Zellen, welche die einwandfreie Diagnose der vorliegenden Veränderung leicht und sicher gestatten — wie übrigens andererseits auch Leberzellen vorkommen, die nur Fett, aber kein sichtbares Wasser enthalten.

Die gar nicht allzu seltene Kombination von *drei* verschiedenen Umwandlungsformen im gleichen Leberläppchen scheint nur auf den ersten Blick verwickelt zu sein. Bei näherer Untersuchung ergeben sich jedoch gewisse Regeln einer gegenseitigen hierarchischen (*sit venia verbo*) Anordnung, die sich folgendermaßen darbietet (Abb. 4): Unmittelbar an die Zentralvene anstoßend eine ringförmige Coagulationsnekrose; nach außen anschließend ein schmaler (gelegentlich unterbrochener) Saum „reiner“ (d. h. fettfreier) Blasenzellen. Erst danach ein breites Band von stark verfetteten, gleichzeitig deutlich blasig umgewandelten Leberzellen, welche peripherwärts durch eine zirkuläre

Schicht von verfetteten, aber nicht hydropisch umgewandelten Leber-epithelien umrahmt wird. Mehr oder weniger zahlreiche normale, fettfreie Zellen bilden schließlich den peripheren Abschluß gegenüber dem periportal Gewebe. Es sei allerdings zugegeben, daß sich ein solches mustergültiges, besser gesagt schematisches Bild nicht überall in reiner Ausprägung vorfindet, daß sich vielmehr häufig „Verwerfungen“ zwischen den beiden Schichten der fetthaltigen und blasigen Zellen finden können. Beide Veränderungen scheinen also pathogenetisch betrachtet

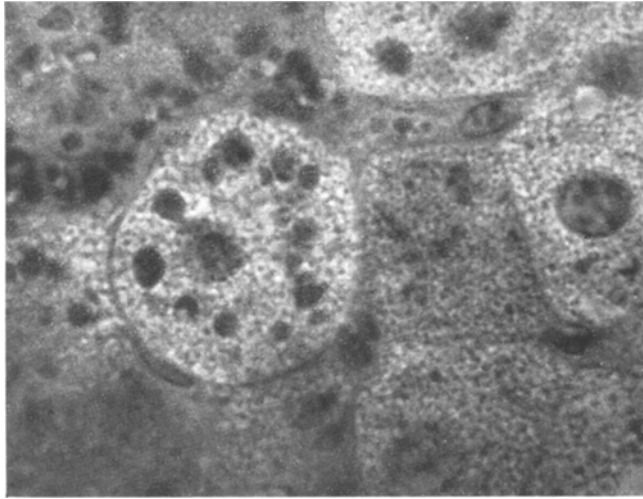


Abb. 5. Verfettung einer blasig entarteten Leberzelle nach Cocainvergiftung. Maus B 10. Häm.-Sud. III. Ölimmersion. 1200mal.

nahe verwandt zu sein. Dagegen erweist sich die Lage der Nekrosen im Zentrum und die der normalen Zellen in der äußersten Läppchen-peripherie als durchaus gesetzmäßig. Ich habe hier niemals Abweichungen beobachtet.

Abschließend seien die zwar seltenen, aber um so wichtigeren gegenseitigen Lagebeziehungen zwischen einer blasigen Entartung und einer vacuoligen Umwandlung im gleichen Leberschnitt gedeutet. Meistens sind die Bezirke der beiden Formen hydropischer Umwandlung innerhalb der Leberläppchen klar voneinander getrennt; als echte „Übergangsbilder“ zu deutende Befunde habe ich in meinen Präparaten nicht mit Sicherheit erheben können. Hinsichtlich der Bevorzugung bestimmter Läppchenzonen erweist sich die blasige Entartung als die beständigere Umwandlungsform, indem sie fast regelmäßig ihre oben festgelegte zentrale oder — bei nekrotischem Zentrum — intermediäre Lage beibehält. Im Gegensatz dazu sind die in diesen Fällen übrigens stets fleckförmig ausgebildeten vacuolenhaltigen Leberbezirke äußerst inkon-

stant gelagert. Bemerkenswerterweise bevorzugen sie meist die Nähe des GLISSONSchen Gewebes und liegen fast regelmäßig weiter peripher als die Blaszellen. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß vereinzelt auch Gruppen vacuolenhaltiger Zellen einer Zentralvene benachbart gefunden werden können. Fettgehalt vacuolisierter Zellen kommt nur ab und zu vor.

Vergleicht man das *gegenseitige Verhältnis* im Vorkommen der hydropischen Umwandlung in *Leber und Niere*, so finden sich 6mal übereinstimmend in beiden Organen Vacuolen. In 5 Fällen stand einer blasigen Degeneration der Leberzellen eine vacuoläre Umwandlung der Nierenepithelien gegenüber und 3mal waren die Nierenepithelien vacuolisiert, ohne daß die Leberzellen einen vermehrten Wassergehalt erkennen ließen (Fälle mit 0,005—0,01 g Cocain per os nach 9,5 bzw. 23 bzw. 26 Std).

Die Kontrolltiere wurden vom gleichen Wurf und aus dem gleichen Stall genommen und in allem den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen mit der einzigen Ausnahme, daß anstatt der Cocainlösung reines Leitungswasser zum Tränken der Brotstückchen verwendet wurde. Eine blasige Entartung von Zellen fand sich niemals, ebensowenig Verfettung, sichere vacuolige Umwandlung oder Nekrosen. Nur vereinzelt konnten sog. dunkle Leberzellen beobachtet werden.

#### b) *Unterdruckversuche.*

ROSIN und ULRICH werden seit langem als Gewährsleute für die Erzeugung einer blasigen Entartung im Unterdruckexperiment angegeben; allerdings vergißt man leicht zu berichten, daß es ROSIN nur wenige Male gelungen ist, echte Blaszellen zu erzielen, und ULRICH gibt leider nur an, „des öfteren“ jene eigentümliche Wabenstruktur beobachtet zu haben. Ich vermisse bei ihm aber Einzeldaten, wie oft und jeweils unter welchen genaueren Bedingungen die blasige Entartung aufgetreten ist. Da es außerdem weder ALTMANN und PICHOTKA noch anscheinend TROWELL bei ihren zahlreichen Unterdruckversuchen jemals gelungen ist, eine blasige Entartung zu finden, so mußte ich solche Versuche wiederholen, weiterhin ermutigt durch die Angabe von KAUNITZ, daß der Wassergehalt der Leber im Unterdruckversuch höher als bei den Kontrolltieren wäre, die Leberzellen also gequollen seien. Als Versuchstiere konnten nur weiße Mäuse in Frage kommen, weil ich sie auch in der Cocainreihe gebraucht und bei ihnen häufig eine echte blasige Entartung erzielt hatte. Der Einwand, die Mäuseleber sei ein ungeeignetes Objekt für die Erzeugung einer hydropischen Umwandlung, muß also ohne weiteres entfallen.

Es gelangten 25 weiße Mäuse in den Unterdruckversuch; weiterstanden 22 Kontrolltiere zur Verfügung. Die bei Mäusen anzuwendenden recht tiefen absoluten Druckwerte hatten es zur Folge, daß die Tiere weder im Unterdruck noch bei kurzfristigem Ausschleusen zum Fressen zu bewegen waren. Deshalb gliedern sich

die Kontrollen in 18 Mäuse, welche bei Normaldruck absolutem Hunger (und Durst) unterworfen waren, und in 4 normale Stalltiere, welche bis zum Tode die übliche Mischfütterung (Brot, Hafer, Magermilch) bekommen hatten.

Obgleich ich mich in meinen Versuchen bemüht habe, möglichst vielseitige Formen der Unterdruckwirkung anzuwenden, ist es mir ebensowenig wie ALTMANN und PICHOTKA gelungen, eine blasige Entartung durch Sauerstoffmangel zu erzielen. Es wurden sowohl extrem niedrige Werte für relativ lange Zeit durchgehalten (z. B. stundenlang 120 mm Hg) als auch mittlere Drucke (180 mm Hg) über 6 Tage und relativ hohe Drucke (um 220 mm Hg) ebenfalls über Tage hin. Trotzdem blieb mir jeder Erfolg versagt. Über 220 mm Hg nach oben hinauszugehen war nutzlos, weil dann die Mäuse überhaupt in keiner Richtung beeinflussbar waren; sie sind bekanntlich im Gegensatz zum Meer-schweinchen recht unempfindlich gegen Sauerstoffmangel. Eben-sowenig wie eine blasige Entartung habe ich jemals Nekrosen in dieser Versuchsreihe zu Gesicht bekommen.

Dagegen war es ein leichtes, eine vacuolige Umwandlung in den Leberzellen hervorzurufen. In 11 von den 25 Fällen waren Vacuolen vorhanden, und zwar 3mal sehr reichlich, 8mal immerhin eindeutig. Die absolute Versuchsdauer ist nicht immer ausschlaggebend, da ich bei mehreren Tieren den Druck nur sehr allmählich erniedrigt habe. Doch konnte ich schon nach 4,5—6 Std eine Vacuolenbildung erkennen. Die stärkste Vacuolisierung läßt sich bei Werten zwischen 120 und 100 mm Hg hervorrufen. Doch reicht auch die kurze Lebensdauer bei 100 mm Hg noch aus, um Vacuolen hervorzurufen (U 12). Die Verteilung der Vacuolen im Leberläppchen ist recht unterschiedlich: Nur 5mal liegt eine zentrale, zirkuläre Anordnung vor, 6mal dagegen eine unregelmäßige, fleckförmige Verteilung ohne Bevorzugung der Läppchen-zentren.

Bei sämtlichen 25 Versuchstieren waren die Leberzellen auch verfettet. Nur in 2 Fällen war der Fettgehalt sehr gering (U 4 und U 18). In 3 weiteren Fällen war die Verfettung als mäßig, in 11 als stark und in den restlichen 9 als reichlich zu bezeichnen. Bei den unter Normaldruck gehaltenen 18 Kontrollmäusen ließen allerdings 10 ebenfalls eine starke, 3 eine geringe und nur 5 gar keine Verfettung erkennen.

In den Nieren war die Ausbeute hinsichtlich einer hydropischen Umwandlung spärlicher als in der Leber. Eine blasige Entartung gelangte auch hier nicht zur Ausbildung; ja selbst eine vacuolige Umwandlung habe ich nur 3mal beobachten können. Sie war stets gering und fleckförmig angeordnet. Zweimal entsprach diesem Befund auch eine vacuolige Umwandlung der Leber, im dritten Fall war die Leber frei von hydropischen Veränderungen.

Während im Unterdruckversuch praktisch jede Leber eine Verfettung aufweist, kann in der Niere nur in 9 von 25 Fällen (= 36 %) Fett angetroffen werden (davon

2mal nur spärlich). 16 Nieren sind im histologischen Schnitt völlig fettfrei. Demgegenüber erweisen sich relativ mehr Kontrollnierenpaare eindeutig verfettet, nämlich 10 von 18, das sind 55,5% (davon 3 nur spärlich). Die Deutung dieser Ergebnisse ist nicht einfach, doch kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen werden.

### c) Experimentelle Durchblutungsstörungen.

In den beiden vorigen Versuchsreihen wurde in der *Niere* niemals eine blasige Entartung beobachtet. Daß eine solche in diesem Organ jedoch grundsätzlich vorkommen kann, beweisen unsere 3 Sektionsfälle und die Beobachtungen von JAFFÉ und STERNBERG, STOERK sowie LÜDERS, und DOERR hat mit Glykolen bei der Katze eine schwere hydropische Umwandlung erzeugt.

Es ist mir nun gelungen, auch *ohne* chemische Einwirkungen eine blasige Entartung der Nierenepithelien zu erzielen, und zwar mit Hilfe der klassischen Versuchsanordnung, welche LITTEN im Jahre 1880 in Form der vorübergehenden Ligatur der Nierenarterie angewendet hat. Allerdings hat er die von mir dabei beobachteten „Wasservergiftungen“ der Nierenepithelien nicht besonders herausgestellt. Er spricht nur gelegentlich davon, daß die Epithelien gequollen seien.

In dieser Versuchsreihe habe ich wegen der einfacheren Operationsverhältnisse bei der Ligatur der Nierenarterie Kaninchen gewählt, von denen 19 Stück mit einem Gewicht von 2300—3980 g zur Verfügung standen. Stets wurde die linke Seite operiert, als Kontrollorgan diente die nicht berührte rechte Niere. Die Eingriffe habe ich in Äthernarkose transperitoneal durchgeführt; die Tötung der Versuchstiere erfolgte in 11 Fällen durch Nackenschlag mit anschließender Entblutung, in den übrigen Fällen durch Luftembolie.

In 4 Fällen (D 2, 4, 8, 18) wurde die Nierenarterie dauernd unterbunden, zweimal zusätzlich auch noch die Nierenvene. Bei den übrigen 15 Tieren habe ich die A. renalis nur vorübergehend „auf Leder“ ligiert und die Ligatur nach 2 Std wieder gelöst. Die Durchblutung kam in diesen Fällen regelmäßig wieder in Gang, wenn auch nur ganz allmählich und auffallend fleckig. — Makroskopisch machten sich weiterhin deutliche Unterschiede bemerkbar je nachdem, ob die Nierenarterie *allein* unterbunden wurde, die Kollateralverbindungen von der Kapsel und vom Ureter her also noch erhalten blieben (4 Fälle: D 3, 9, 10, 13) oder ob außerdem auch noch die Nierendekapsulation nebst Ligatur des gesamten Hilus einschließlich des Ureters erfolgte (11mal); hier lag also eine *totale* Blutsperre vor.

In den 11 Fällen mit 2stündiger absoluter Blutsperre stellte sich sehr rasch nach Lösung der Ligatur eine erhebliche Volumenvermehrung der linken Niere ein, der eine Gewichtssteigerung parallel ging. So habe ich in einem Falle bereits nach nur 30 min dauernder Wiederdurchblutung eine Gewichtszunahme auf fast das Doppelte festgestellt (D 6, Endgewicht der linken Niere 14 g, der rechten Kontrollniere 7,5 g). Diese Vergrößerung der Versuchsniere ist interessanterweise weitestgehend unabhängig von der nach Lösung der Ligatur verstrichenen Versuchsdauer: Sowohl nach  $1\frac{1}{2}$ - oder 2stündiger als auch nach 8-, 10-, 33- oder gar

50stündiger Wiederdurchblutung sind die Volumen- und Gewichts-differenzen zwischen Versuchs- und Kontrollniere nicht wesentlich voneinander verschieden.

Bemerkenswerterweise gelten vorstehende Feststellungen nicht für die 4 Fälle mit alleiniger Ligatur der A. renalis: Die Gewichtsvermehrung dieser Nieren hält sich bei etwa 25% (z. B. D 10: 2stündige Ligatur; nach anschließender 2stündiger Wiederdurchblutung wiegt linke Niere 10 g, rechte Kontrollniere 8 g). Es muß wohl daran gedacht werden, daß unter anderem die in diesen Fällen unversehrte Capsula fibrosa eine übermäßig starke Volumenzunahme verhindert hat.

Über einige histologische Ergebnisse dieser Versuchsreihe hinsichtlich des Eintritts einer hypoxämischen Nekrose habe ich bereits in Kiel (1949) berichtet. Hier müssen jetzt die durch Wasseraufnahme bedingten Veränderungen interessieren: In 6 Fällen waren in der für 2 Std aus dem Kreislauf ausgeschalteten linken Niere einwandfreie hydropische Umwandlungen zu beobachten, in einem 7. Falle waren sie nur angedeutet. Die Stärke ihrer Ausbildung hängt ganz offensichtlich von der Versuchsdauer ab, steht also entsprechend unseren obigen Ausführungen in keinem direkten Zusammenhange mit der makroskopisch feststellbaren Volumenzunahme der gesamten Niere, welche — wie angegeben — über längere Zeiträume hin relativ unverändert anhält.

Da ich in allen 15 Fällen die Dauer der vorübergehenden Ligatur stets gleichermaßen auf 2 Std bemessen habe, interessiert hinsichtlich der unterschiedlichen Stärke der hydropischen Umwandlung allein das vielfach variierte Intervall zwischen Lösung der Ligatur und Tötung des Versuchstieres. Während nach  $\frac{1}{2}$ - und 2stündiger Wiederdurchblutung trotz der auffälligen Volumenzunahme des gesamten Organs an den Einzelzellen noch keine hydropischen Veränderungen nachweisbar sind, ist erstmalig nach 8 Std (D 13) eine beginnende, fleckförmige blasige Umwandlung zu erkennen, welche auch nach 16 Std (D 14) noch nicht wesentlich zugenommen hat. Erst nach 25—29 Std (D 1, 3, 5) erreicht sie ihren Höhepunkt, und ich zeige in Abb. 6 eine blasige Entartung der Nierenepithelien nach 29stündiger Wiederdurchblutung im Anschluß an eine 2stündige totale Ligatur (D 5). Nach 33 Std (D 16) ist die Zahl der auffallend wasserdurchtränkten Zellen stark zurückgegangen, und nach 50 Std (D 19) habe ich sie nur noch andeutungsweise fleckförmig erkannt. — Wie es unsere histologischen Ergebnisse erweisen, ist es übrigens gleichgültig, ob eine alleinige Ligatur der Nierenarterie (z. B. D 3, 12) oder aber eine Totalanämie (D 1, 5, 14, 16) der blasigen Entartung vorausgegangen ist.

Die hydropisch umgewandelten Kanälchenabschnitte sind in den Fällen mit sehr schweren Veränderungen (D 1, 3, 5) in allen Rindenabschnitten ziemlich gleichmäßig anzutreffen. Wenn allerdings nur

geringfügige Befunde vorliegen (D 13, 14, 16, 19), so bevorzugen die wenigen, fleckförmig verteilten Herde auffällig die subcapsuläre Zone. Im Kanälchenlumen liegen stets dichte, eosinrötliche hyaline Cylinder. Trotzdem sind die umgebenden Epithelien nicht etwa druckatrophisch, sondern erweisen sich als sehr voluminös, ihren nicht hydropisch umgewandelten Nachbarzellen gegenüber an Umfang einwandfrei überlegen.

Der erheblich geschwellte Zelleib erscheint bei schwächeren Vergrößerungen wie eine leere Blase. Die Anwendung der Ölimmersion

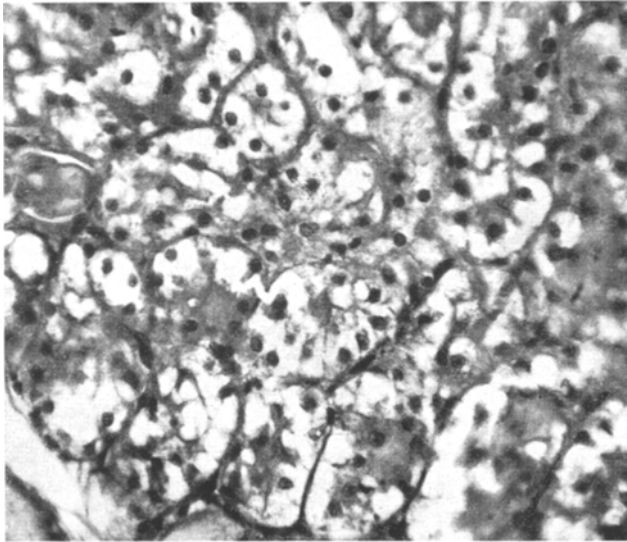


Abb. 6. Blasige Entartung der Harnkanälchenepithelien nach experimenteller vorübergehender Ischämie der Niere. Kaninchen D 5. Häm.-Eos. Etwa 450mal.

deckt jedoch eine feinwabige Struktur auf, welche derjenigen der Blasen- zellen der Leber weitgehend gleicht. Auch in der frisch fixierten blasigen Nierenzelle besteht also eine „feinwabige“ Struktur. Innerhalb dieses netzigen Zelleibes sind mehrfach runde hyaline eosinrötliche Einschluß- körperchen vorhanden. Die Kerne der Blasen- zellen erweisen sich als mehr oder weniger stark pyknotisch.

Nach allem, was wir bisher von den Blasen- zellen wissen, muß also auch hier angenommen werden, daß sie einer Nekrose anheimfallen. In unseren Versuchen läßt sich allerdings das Schicksal der hydropisch umgewandelten Epithelien nicht ganz exakt verfolgen, da ja schon die Zahl der *primär* nekrotischen Elemente bei diesen Versuchen sehr groß ist (LITTEN, KETTLER; im Gegensatz zur Annahme RICKERS und seines Schülers BRODERSEN), welche noch dazu den hydropisch umge- wandelten Kanälchenabschnitten oft unmittelbar benachbart liegen.



Die Tatsache des spärlicheren Anfalls von Blasenzellen bei einer etwa 33 Std überschreitenden Versuchsdauer dürfte aber doch wohl darauf schließen lassen, daß die vorher sicherlich in größerer Menge vorhanden gewesenen blasigen Zellen inzwischen bereits einer Nekrose anheimgefallen sind.

### III. Auswertung der Befunde.

Entsprechend der zu Beginn dieser Arbeit klargelegten Fragestellung kann es nicht etwa in meiner Absicht liegen, alle diejenigen exogenen und endogenen Einflüsse erschöpfend aufzuführen, welche gelegentlich eine hydropische Umwandlung der Leber- und Nierenepithelien hervorzurufen vermögen. Deren gibt es eine große Zahl (Einzelangaben bei ALTMANN, DOERR, FISCHER-WASELS, KETTLER, PICHOTKA, TROWELL u. a.). Man hat nun mehrfach versucht, aus der langen Reihe derartiger Einwirkungen einige als streng spezifisch für die Erzeugung einer vacuoligen Umwandlung, andere hingegen als alleinige Ursache für das Auftreten einer blasigen Entartung herauszustellen. Ich bekenne, in der Vergangenheit selbst nicht frei von diesem Bestreben gewesen zu sein.

Meine letzten Untersuchungen sowohl an menschlichen Organen als auch im mehrfach variierten Tierexperiment haben mich allerdings dessen belehrt, daß eine solche Ausschließlichkeit durchaus nicht immer besteht. Auch einzelne Literaturangaben lassen ähnliches vermuten. So konnten ROSIN und ULRICH *beide* Formen der hydropischen Umwandlung im Unterdruckversuch beobachten. Dem steht allerdings die Tatsache gegenüber, daß es weder ALTMANN, PICHOTKA noch TROWELL gelungen ist, in der Unterdruckkammer eine blasige Entartung zu erzielen. Ebenso wenig hat meine eigene (2.) Versuchsreihe bei Mäusen trotz vielfacher Variation der Dauer und Stärke der Luftdruckverminderung Blasenzellen ergeben, obgleich die Mäuseleber erwiesenermaßen leicht nach Art der blasigen Degeneration reagiert (Cocain). Es scheinen also doch noch andere Faktoren zusätzlich notwendig zu sein. Immerhin muß ich es als ein Teilergebnis der hier vorgelegten Untersuchungen mitteilen, daß sich beim Versuchstier nach Vergiftung mit der *gleichen* Cocainlösung in einigen Fällen (14 Tiere) eine blasige Entartung, in anderen (10 Tiere) jedoch eine vacuolige Umwandlung beobachten läßt.

Beim menschlichen Sektionsmaterial ist die Beurteilung wesentlich komplizierter, da wir kaum die äußeren Faktoren, geschweige denn die vielfachen, unmittelbar an und in der betreffenden Zelle wirksamen physikalischen und chemischen Vorgänge richtig übersehen können. So dürfte der Vermerk nur eine geringe Bedeutung haben, daß z. B. ein Verschlußikterus im einen Falle die seltene blasige Entartung zur Folge hatte, bei einem anderen Patienten aber mit einer vacuoligen Um-

wandlung gekoppelt war. Es besteht nämlich durchaus die Möglichkeit, daß gar nicht die Gallestauung, sondern ganz andere Einflüsse (wie Operation, Zerfall eines Choledochuskrebses) die auslösende Ursache darstellen. Ähnliches gilt für einzelne Nierenerkrankungen. Wir wollen es jedoch zunächst einmal festhalten, daß auch beim Menschen beide Formen einer hydropischen Umwandlung gelegentlich durch *scheinbar gleichartige* Einwirkungen hervorgerufen werden können.

Mit dieser Feststellung könnte die eingangs gestellte Frage für einen unvoreingenommenen Untersucher bereits ihre rasche Beantwortung gefunden haben. Weitere Überlegungen lassen jedoch begründete Zweifel an einer solchen Annahme von der scheinbaren Einheitlichkeit beider Formen hydropischer Umwandlung aufkommen.

Ausgangspunkt und Voraussetzung für eine wirklich erfolgversprechende Untersuchung der Pathogenese muß die histologisch vielfach bestätigte Tatsache sein, daß die Parenchyme der erwähnten Organe zwei *morphologisch* voneinander leicht unterscheidbare Zustandsbilder darbieten, daß also — mit anderen Worten — die von einzelnen Untersuchern sog. „Wabenform“ der Epithelzelle, welche FISCHER-WASELS ähnlich treffend als „Blasenzelle“ bezeichnet hat, etwas anderes als die übliche Vacuolisierung des Zelleibes darstellt.

Von dieser Arbeitshypothese ausgehend wird es nun an Hand der Ergebnisse unserer Untersuchungen zu überprüfen sein, ob den differenten *morphologischen* Bildern auch tatsächlich entsprechend getrennte *pathogenetische* Vorgänge zugrunde liegen.

Zunächst sind schon hinsichtlich der *Häufigkeit des Vorkommens* beider Veränderungen deutliche Unterschiede zu bemerken; denn die blasige Entartung ist im Sektionsmaterial nur äußerst selten vertreten, was schon FISCHER-WASELS betont. (Nur E. MÜLLER, RÖSLE und SIEGMUND haben sie in der Leber gesehen.) Im Tierversuch kann sie nicht mit Sicherheit erzeugt werden; ihr Erscheinen ist oft unberechenbar. Das beweisen vor allem die von verschiedenen Autoren angestellten Unterdruckversuche, bei denen die „Wabenform“ der Epithelzelle nur vereinzelt auftritt (ROSIN, ULRICH; nicht dagegen bei ALTMANN, KETTLER, PICHOTKA und TROWELL). Nur bei bestimmten Vergiftungen (Cocain, Glykole, Phenylhydrazin) stellt sie sich ziemlich regelmäßig ein. — Die vacuolige Umwandlung kommt hingegen beim Menschen recht häufig vor; ich konnte sie in bis zu 30% in der Leber der laufenden Sektionsfälle nachweisen (1947). Beim Tier gelingt es leicht und regelmäßig, die Epithelzellen vacuolig umzuwandeln (ALTMANN, KETTLER, PICHOTKA, TROWELL).

Ein weiterer wesentlicher Unterschied liegt in der *Zeitspanne zwischen Versuchsbeginn und erstem Auftreten der hydropischen Umwandlung*. Wie

es schon andere Untersucher bemerkt haben, kann die vacuolige Umwandlung gelegentlich bereits nach etwa 10 min entstehen (MÜLLER und ROTTER, TROWELL). Ich selbst habe sie bei Stauungsversuchen in der Kaninchenleber nach 39 min auftreten sehen. Längstens nach einigen Stunden ist sie kräftig entwickelt. Das beweisen auch meine jetzigen Versuche: 2—9,5 Std nach der Vergiftung mit Cocain waren reichlich Vacuolen vorhanden, und schon 4,5—6 Std nach Einwirkung eines stärkeren Unterdruckes konnte ich sie in der Mäuseleber erkennen. — Dagegen braucht die blasige Entartung erheblich längere Zeit zu ihrer Ausbildung. ROSIN hat ihr Erscheinen erst nach 5tägiger Unterdruckwirkung erwähnt. Ich selbst habe Blaszellen frühestens 30 Std, meist aber erst etwa 2 Tage nach einer Cocainvergiftung feststellen können.

Von Wichtigkeit ist die Frage, ob es für die Erzeugung einer blasigen Entartung notwendig ist, daß die Noxe dauernd bis zum Auftreten der ersten morphologischen Zeichen einwirkt, oder ob es genügt, wenn ein bestimmter Reiz nur zu Anfang für relativ kurze Zeit angreift, anschließend aber wegfällt. Es könnte möglich sein, daß sich dann erst allmählich das Bild der blasigen Entartung einstellt, etwa ähnlich wie bei der Nekrose, bei welcher der eigentliche Zelltod oft sehr rasch eintritt, die nachfolgende „Nekrophanerose“ aber erst später bemerkbar wird. Zu einer solchen Annahme könnte man nämlich verleitet werden bei Betrachtung der Ergebnisse meiner Versuche mit vorübergehender totaler Ischämie der Niere. Nach Lösung der zweistündigen Ligatur der Nierenarterie setzt ja die Durchblutung eindeutig wieder ein. Doch liegen die Dinge in Wirklichkeit wesentlich komplizierter.

Der Eintritt der Wiederdurchblutung läßt sich zwar sehr exakt nachweisen: Trotz einer bei unterbundener A. renalis vorgenommenen Injektion von Trypanblaulösung in die Ohrvene des Kaninchens bleibt die Niere konstant völlig blaß, färbt sich aber nach Lösung der Ligatur intensiv blau an (Eigenbeobachtungen an transperitoneal freigelegten Nieren). Allerdings ist es mir immer wieder aufgefallen, daß die Wiederdurchblutung nach Lösung der Unterbindung nur allmählich und *sehr ungleichmäßig, fleckförmig* in Gang kommt. Dementsprechend sind auch die histologischen Befunde der Blutverteilung in dieser Niere sehr wechselnd, und ich habe bereits in Kiel (1949) mitgeteilt, daß im gleichen Nierenpräparat manche Glomerulusgruppen oder sogar einzelne Glomeruli stark hyperämisch, andere dagegen zur gleichen Zeit ganz blutleer sind (s. dortige Abbildungen). Ich konnte in dieser Hinsicht die bereits von RICKER geäußerte Annahme bestätigen, daß anschließend an die vorübergehende Gefäßligatur schwere Durchblutungsstörungen ohne etwaige Thrombosierungen vorkommen.

Entsprechend diesen Befunden ist die blasige Entartung in solchen Nieren in auffälliger Analogie zu der schon makroskopisch beobachteten und histologisch bestätigten fleckigen Durchblutung ebenfalls sehr unregelmäßig verteilt und erreicht erst nach etwa 25—29 Std ihren Höhepunkt. Wollte man allein die anfängliche 2stündige, ja *völlig gleichmäßig* über das ganze Organ verteilte Ischämie für die Ausbildung der

blasigen Entartung verantwortlich machen, so müßte man dementsprechend auch eine *regelmäßige* Verteilung der Blasenellen über die ganze Niere erwarten. Dem ist aber nicht so.

Gewisse Rückschlüsse auf eine wahrscheinlich nicht gleichartige Pathogenese kann man meines Erachtens auch aus bestimmten *Unterschieden in der Topographie* der beiden Formen hydropischer Umwandlung ziehen. Soweit ich menschliche und tierische Fälle blasiger Entartung übersehe, liegen die Blasenellen *stets* ganz läppchenzentral. Nur wenn die in unmittelbarer Umgebung der Zentralvene gelegenen Leberzellen nekrotisch sein sollten, rückt der blasige Bezirk etwas nach peripher, grenzt dann aber unmittelbar an die Nekrose an. Bei der vacuoligen Umwandlung hingegen verhält es sich häufig anders. Gewiß kennen wir aus eigener Anschauung und der Literatur genügend Fälle einer gleichen Verteilung der vacuolisierten ebenso wie der blasigen Zellen. Aber gar nicht so selten findet sich die vacuolige Umwandlung erstaunlicherweise in der Intermediärzone (KETTLER; TROWELL referiert dasselbe von Dekompressionsversuchen). Es füllt also ein breiter Gürtel völlig unveränderter Epithelien den zwischen den vacuolenhaltigen Zellen und der Zentralvene gelegenen Raum aus. Von einer in manchen Fällen sogar ganz peripheren Lage der vacuoligen Umwandlung berichten ALTMANN, MÜLLER und ROTTER sowie PICHOTKA, ohne daß etwa zentrale Nekrosen erwähnt werden. Auf die der vacuoligen Umwandlung meist zugeordnete Capillarerweiterung habe ich früher schon mehrfach nachdrücklich hingewiesen. Solche Befunde sind mir bei der blasigen Entartung nicht vor Augen gekommen.

Trotz der bisher angeführten Unterschiede könnte eingewendet werden, bei beiden Formen der hydropischen Umwandlung handle es sich doch erwiesenermaßen um eine Wasseraufnahme in die Zelle hinein, einen Unterschied zwischen beiden zu konstruieren wäre also zwecklos. Dem darf ich zunächst entgegenhalten, daß wir z. B. ja auch beim Auftreten von Fett in Epithelzellen recht gern und wohl berechtigtermaßen zwischen einer harmlosen infiltrativen Fettspeicherung und einer als *signum mali ominis* zu deutenden Retentionsverfettung zu unterscheiden pflegen.

Meiner Meinung nach ist es aber noch gar nicht einmal erwiesen, daß tatsächlich in beiden Fällen hydropischer Umwandlung eine wäßrige Flüssigkeit *gleichartiger* Zusammensetzung vorliegt. Bekanntlich bestehen sogar schon bei der doch von allen Untersuchern als einheitliche Umwandlungsform beurteilten vacuoligen Umwandlung verschiedene Auffassungen.

Man hat an einfache intracelluläre Wasserumlagerungen gedacht (MÜLLER und ROTTER) oder aber an einen Einstrom von außen, also wohl meist von der Blutbahn her. Schwierigkeiten bereitet weiterhin der Eiweißgehalt der in den Vacuolen

befindlichen Flüssigkeit. BÜCHNER glaubt an umgewandeltes zelleigenes Eiweiß, ALTMANN dagegen an dessen Herkunft aus dem Blute — eine Auffassung, die auch ich früher vertreten habe.

Meiner Meinung nach scheinen nun zwischen der in den Blaszellen vorhandenen Flüssigkeit und dem Inhalt der typischen Vacuolen Unterschiede zu bestehen: Die in den blasig umgewandelten Epithelien befindliche Flüssigkeit ist nämlich eiweißarm bzw. sogar eiweißfrei und wirkt optisch meist wie klares Wasser (ALTMANN und GLOGGENGIESSER bestätigen diese Feststellung). Das widerspricht aber den von ALTMANN gemachten Erfahrungen, denen zufolge zwar perakut entstandene Vacuolen einen praktisch eiweißfreien Inhalt aufweisen, ältere Vacuolen sich jedoch bei längerem Bestehen mit Eiweiß anreichern. Da sich nun die blasige Entartung nach unseren Feststellungen nur sehr allmählich entwickelt, müßte man entsprechend den ALTMANNschen Feststellungen einen nicht zu geringen Eiweißgehalt in den blasig umgewandelten Zellen erwarten. Dem ist aber nicht so.

Ganz anders steht es mit dem *Fettgehalt der Blaszellen!* Entgegen den Angaben FISCHER-WASELS' beherbergen sie sehr häufig gleichzeitig Fettstoffe, wie ich es bereits ausführlich beschrieben und abgebildet habe (Abb. 5), und zwar unter 6 Sektionsfällen 3mal und ferner bei fast allen Cocaintieren. Das bedeutet einen auffallenden Unterschied zur vacuoligen Umwandlung. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß eine nennenswerte Verfettung von vacuolisierten Zellen im Sektionsmaterial *nicht* häufig beobachtet werden kann, daß hier also durchaus nicht etwa obligate gegenseitige Beziehungen bestehen. Im Tierexperiment schließt eine vacuolige Umwandlung eine Verfettung der gleichen Zelle sogar fast stets aus (frühere und jetzige eigene Versuche).

Diese deutlich verschiedenen Ergebnisse verlangen eine Deutung und führen zwangsläufig zur Untersuchung eventueller Gesetzmäßigkeiten zwischen *Reizgröße* und *Reizeinwirkungsdauer* einerseits und dem Auftreten entsprechender morphologischer Bilder andererseits.

Wie es sich nun aus meinen experimentellen Reihen erschließen läßt, hängt die Ausbildung bestimmter morphologischer Befunde nicht nur von der Art des betreffenden Reizes ab, sondern auch von seiner jeweiligen Größe. Allerdings sind die gegenseitigen Beziehungen nicht auf den ersten Blick zu überschauen. Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei der Unterdruckwirkung: Ganz offensichtlich bedarf die vacuolige Umwandlung meist sehr erheblicher Unterdrucke zu ihrer Ausbildung. So habe ich sie in der Mausleber bei 140 mm Hg (U 18), bei 120 mm Hg (U 19) und bei 100 mm Hg (U 12) erzeugt. In der Niere ist sie nicht so häufig zu beobachten; auch besteht nicht regelmäßig eine gleichsinnige Ausbildung in beiden Organen. Vielmehr kann bei vacuolenhaltiger Niere die Leber vacuolenfrei sein und umgekehrt. — Die Verfettung beider

Organe tritt dagegen meist schon bei deutlich höheren Druckwerten, also geringeren Reizdosen auf. In diesen Punkten befinden wir uns in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ROSIN, wie es auch ALTMANN bestätigt.

Wesentlich schwieriger liegt die entsprechende Auswertung der Cocainversuche. Leider erweist es sich dabei als trügerisch, allein die absolute Cocaindosis zugrunde zu legen; wissen wir doch, daß die Tiere oft sehr verschieden reagieren. Das gilt übrigens gleichermaßen auch für den Sauerstoffmangel, wie ich es bei der weißen Maus feststellte. Auch LAUBENDER erwähnt das auffällig refraktäre Verhalten einzelner Meerschweinchen, die selbst bei einem für diese Tiere hochgradigen Sauerstoffmangel unter einem Druck von 230 mm Hg unbeeinflusst bleiben, ähnlich einzelnen Menschen in großen Höhen.

Ferner muß es bei meinen Versuchen berücksichtigt werden, im Laufe welcher Zeit die Tiere die cocaingetränkten Brocken aufgefressen haben. Je nachdem ist eine bestimmte Gabe entweder als massiver Stoß oder aber als über Tage verzettelte relativ geringe Dosis zu werten. Am klarsten liegen die Versuche mit einmaliger *subcutaner Injektion*, und es war bei diesen dann auch in Analogie zu den Unterdruckversuchen entsprechend der hohen Cocainkonzentration (zwischen 0,001 und 0,002; einmal sogar 0,01) eine einwandfreie vacuolige Umwandlung ausgebildet.

Hinsichtlich der gegenseitigen Differenzierung der drei übrigen Umwandlungsformen scheint mir die Auswertung solcher morphologischer Befunde aufschlußreich zu sein, die ich beim *gleichen* Tier, also unter gleichhoher Giftdosis und -empfindlichkeit erhoben habe. Da finden wir mehrfach im gleichen Leberpräparat nebeneinander ganz verschiedene Veränderungen, wie oben beschrieben und abgebildet (Abb. 4): Zentral liegt die Nekrose, umrahmt von blasig degenerierten Zellen, während die Peripherie verfettete Epithelien aufweist.

Die Deutung dieser Befunde liegt allerdings insofern schwierig, als sie sich zur gleichen Zeit in ein und derselben Leber vorfinden. Es kann also kaum eine unterschiedliche Cocainkonzentration im Leberblute oder aber eine wechselnde Cocainempfindlichkeit des Tieres zur Erklärung dieses interessanten Hintereinander herangezogen werden, sondern es müssen andere *zusätzliche Faktoren* maßgebend sein. Nichts liegt nun näher als in Analogie zur Pathogenese der zentralen Leberverfettung (RÖSSLE) an eine wesentliche unterstützende Wirkung des von peripher nach zentral abnehmenden Sauerstoffgehaltes im Blute der Lebersinusoiden zu denken. Legen wir in diesem Sinne als Reizdosis die *Summe* der Cocainmenge und des Grades der Hypoxämie zugrunde, so leuchtet es ein, daß entsprechend der Topographie im Leberläppchen die Nekrose dem stärksten Reiz, die Verfettung dem schwächsten entspricht, die blasige Entartung aber zwischen beiden rangiert. Da die vacuolige

Umwandlung nachgewiesenermaßen wesentlich größerer Reize als die drei anderen Umwandlungsformen bedarf (s. oben), haben wir jetzt die Möglichkeit, eine bestimmte „Reihe“ der insgesamt vier in unseren Cocainversuchen beobachteten Veränderungen unter der Voraussetzung aufzustellen, daß ein qualitativ gleicher Reiz *kontinuierlich*, also nicht etwa sprunghaft gesteigert wird, und daß eine gleiche Disposition der Versuchstiere unterstellt wird. Sie lautet: Verfettung — blasige Entartung — Nekrose — vacuolige Umwandlung.

Die beiden ersten Veränderungen sind dabei offensichtlich pathogenetisch miteinander verwandt, da sie bei ähnlich dosierten Giftmengen entstehen. Es resultiert daraus die von mir mehrfach betonte Tatsache des häufigen Nebeneinander von Verfettung und blasiger Entartung in *gleichen* Leberzellen, wogegen vacuolig umgewandelte Epithelien fast stets fettfrei sind.

Unsere Überlegungen wären aber unvollständig, wollten wir die *Einwirkungsdauer des Reizes* vernachlässigen. Ich darf daran erinnern, daß entsprechend meinen Untersuchungen die Verfettung nach etwa 20 Std, die Nekrose nach rund einem Tage und die blasige Entartung nach mehr als einem Tage, meist sogar erst nach Ablauf mehrerer Tage aufzutreten pflegen. Die vacuolige Umwandlung aber fällt ganz aus diesem Rahmen heraus. Sie bedarf zu ihrer Erzeugung nicht nur eines wesentlich höheren Reizes — wie oben erwiesen —, sondern sie entsteht auch in bedeutend kürzerer Zeit als die drei anderen Veränderungen, nämlich oft schon nach Minuten. Ich sehe hierin einen sehr wesentlichen, ja grundsätzlichen Unterschied, wie das auch ALTMANN ausgedrückt hat. Stellen wir nun in Analogie zur Reizgröße auch hinsichtlich der Reizeinwirkungsdauer eine Reihe auf, so bietet sich folgende Rangordnung dar: Vacuolige Umwandlung — Verfettung — Nekrose — blasige Entartung; wobei wiederholt sei, daß ein besonders langes zeitliches Intervall zwischen den beiden ersten Umwandlungsformen besteht, wogegen die drei anderen zeitlich wesentlich dichter beieinanderliegen. Auch hieraus erklärt es sich, daß wohl eine Blaszelle häufig gleichzeitig verfettet ist, daß aber kaum je in einer vacuolisierten Zelle Fett vorkommt, da ja der Tod oft wenige Minuten nach Einsetzen der Vacuolenbildung eintritt.

Zusammengefaßt ergibt also die Auswertung der Cocain- und Unterdruckversuche in Übereinstimmung mit Literaturangaben, daß weder bei Berücksichtigung der Reizgröße noch der -einwirkungsdauer die vacuolige Umwandlung und die blasige Entartung „benachbart“ liegen, daß also die eine niemals direkt in die andere übergeht oder — mit anderen Worten — daß die eine nicht einfach als eine graduelle Steigerung der anderen hingestellt werden darf, wie das unlängst LÜDERS getan hat. Statt dessen sind in beiden oben aufgestellten Reihen jedesmal ganz

andersartige pathologisch-anatomische Bilder *interponiert*, wie vor allem die Nekrose (bei Steigerung der Reizgröße und -einwirkungsdauer) und die Verfettung (bei Beachtung der Zeit der Reizwirkung). Die beiden Formen entwickeln sich von Anfang an getrennt, in ganz verschiedenen Richtungen.

Wenn übrigens vereinzelt auf das Vorkommen sog. Übergangsbilder hingewiesen wird (ALTMANN, DOERR, FISCHER-WASELS, RÖSSLE), dann können wir jetzt auf Grund der Auswertung unserer Versuchsergebnisse annehmen, daß diese Befunde als ein zufälliges Nebeneinander zweier verschiedener Veränderungen gedeutet werden müssen. Es ist nämlich durchaus denkbar, daß sich eine Reizgröße *nicht allmählich*, kontinuierlich, sondern *sprunghaft* ändert, indem z. B. agonal auf eine in blasiger Entartung befindliche Leber plötzlich akute Kreislaufstörungen einwirken. Das läßt sich experimentell leicht erreichen, wenn im Cocainversuch nach einer längeren Periode mit einem relativ geringen Giftspiegel gegen Versuchsende durch eine erneute, jetzt übermäßig große Cocaingabe die Voraussetzungen für die Ausbildung einer vacuoligen Umwandlung geschaffen werden. In unseren 3 Fällen mit gleichzeitigem Vorkommen beider Formen hydropischer Umwandlung betrafen diese übrigens nicht etwa gleiche Zellen, sondern lagen im Läppchen getrennt (s. oben).

Fragen wir nun unter Berücksichtigung all unserer Ausführungen nach der eigentlichen Pathogenese beider Arten hydropischer Zellveränderungen, so müssen wir gestehen, daß wir wohl die letzten Zusammenhänge noch nicht restlos übersehen. Immerhin hat sich die Hypothese als trügerisch erwiesen, daß einem qualitativ bestimmten, spezifischen Reiz stets die blasige Entartung, einem anderen regelmäßig die vacuolige Umwandlung folge. Vielmehr dürfte eher die *Quantität* im Sinne einer jeweils bestimmten Reizgröße und Einwirkungsdauer ausschlaggebend sein.

Daraus nun aber eine enge Verwandtschaft zwischen den beiden Formen hydropischer Umwandlung ableiten, die von mir aufgezeigten Unterschiede also leugnen zu wollen, ist meines Erachtens unzulässig. Wissen wir doch, daß qualitativ gleichartige Reize wie beispielsweise Temperaturänderungen, Sauerstoffmangel oder Einwirkung bestimmter chemischer Substanzen je nach ihrer Intensität einmal eine Verfettung, ein andermal entzündliche Veränderungen, schließlich auch eine Nekrose hervorrufen können, daß auch charakteristische Entwicklungsstörungen beobachtet werden (MAURATH und REHN), ganz zu schweigen von den entsprechend einer Reizsteigerung wechselnden Kreislaufverhältnissen im terminalen Stromgebiet von der aktiven Hyperämie über die Ischämie und Prästase zur Stase (RICKERS Stufengesetz). Und doch wird niemand behaupten wollen, beispielsweise eine Verfettung und eine Nekrose seien im Grunde genommen gleichartige Veränderungen.

Aber auch die Annahme von der quantitativen Änderung eines einzelnen Reizes allein scheint mir noch nicht zu genügen. Es dürfte



vielmehr in den meisten Fällen zweifellos nicht ein Reiz in Einzahl vorliegen, sondern vielmehr eine ganz bestimmte Konstellation zweier oder mehrerer Faktoren. Schon TROWELL hat für die vacuolige Umwandlung das Zusammenwirken eines bestimmten Blutdruckes mit einem Sauerstoffmangel gefordert. Auch ALTMANN verlangt außer einer Hypoxämie zusätzliche Kreislaufstörungen. Das entspricht meinen am Sektionsmaterial und im Tierversuch gewonnenen Erfahrungen, daß es zur Ausbildung einer Vacuolisierung erheblicher, meist akut einsetzender passiver Durchblutungsstörungen bedarf.

Als auffallend und pathogenetisch wichtig habe ich dabei auf die enge Kopplung einer herdförmigen vacuoligen Umwandlung mit umschriebenen Capillarerweiterungen hingewiesen. KLINNER hat unlängst meine eigenartigen Durchblutungsbefunde in der Leber bestätigt. Selbst im Unterdruckversuch und beim Höhentod stehen akute venöse Blutüberfüllungen der Organe, verbunden mit örtlichen Blutdrucksteigerungen ganz im Vordergrunde (LUFT; MÜLLER, ROTTER, CAROW und KLOOS; ROSIN; TROWELL; ULRICH).

In Analogie zu diesen Erkenntnissen erkläre ich das Auftreten von Vacuolen bei meinen Cocainversuchen nicht als eine primäre, direkte Cocainwirkung, sondern als Folge einer zentralen akuten Vergiftung, die zu rasch einsetzenden Kreislaufstörungen mit Druckerhöhung und Hypoxämie geführt hat. Dafür spricht der makroskopische Befund der Leber, welche groß und dunkelblaurot, also stärkstens gestaut angetroffen wurde.

Der Vollständigkeit halber sei hier eingefügt, daß durchaus nicht immer nur die Kombination einer Druckstauung mit einem Sauerstoffmangel zu Vacuolisierungen führt, sondern daß sich solche z. B. auch bei Einwirkung hochgespannter elektrischer Ströme und von Ultraschall ausbilden können (JELINEK). — Eine postmortale Neubildung von intracellulären Vacuolen (mit Ausnahme der ersten Minuten nach dem Tode, TROWELL) etwa infolge autolytischer Vorgänge oder Fäulnis erfolgt in der Leber übrigens nicht, wie ich es durch KUHLMER habe nachprüfen lassen.

Gegenüber der vacuoligen Umwandlung spielen bei der blasigen Entartung örtliche Blutdrucksteigerungen offensichtlich *keine* Rolle. Das darf allerdings nicht etwa in dem Sinne verstanden werden, als ob die Kreislaufverhältnisse überhaupt keinerlei Einfluß auf die blasige Entartung gewinnen könnten.

Ich erinnere nur an die von der venösen Capillarisation abhängige Lokalisation der Blasenellen im Zentrum der Leberläppchen, ferner an ihr bevorzugtes Vorkommen in den äußersten Nierenrindenzonen, wie ich es in meiner 3. Versuchsreihe erwähnt habe. Das deckt sich mit den Angaben DOERRS, denen zufolge die blasige Entartung der Harnkanälchenepithelien „ganz überwiegend die äußersten Rindenschichten“ betrifft. Die hinsichtlich der Durchblutung bestehende Sonderstellung der subcapsulären Nierenrindenabschnitte ist ja hinlänglich bekannt und von mir in Kiel entsprechend gewürdigt.

Doch dürften Kreislaufstörungen nicht die alleinige bzw. führende Rolle bei der Ausbildung einer blasigen Entartung spielen. Auffallend

sind vielmehr *toxische Einwirkungen* im weitesten Sinne des Wortes. Über die zahlreichen, von mir bereits früher zusammengestellten, für die blasige Entartung der Leber bedeutsamen Stoffe (l. c.) hinaus müssen noch die für die Niere wichtigen, in letzter Zeit von DOERR eingehend untersuchten Glykole und Oxalate, zum Teil auch Sulfonamide (LÜDERS) nachgetragen werden. Die in meinen eigenen Cocainversuchen auftretende blasige Entartung führe ich nun im gleichen Sinne auf eine *direkte* Giftwirkung auf die Leberzellen zurück, im Gegensatz zu der nur sekundär infolge von Kreislaufstörungen bei übergroßen Cocaindosen ausgebildeten vacuoligen Umwandlung.

Leider besteht über den tieferen Wirkungsmechanismus der zur blasigen Entartung führenden Einwirkungen auch heute noch keine restlose Klarheit. Permeabilitätsstörungen scheinen keine Rolle zu spielen (ALTMANN, GLOGGENGIESSER), wogegen E. MÜLLER an „eine Art ‚Dysorie‘ der Leberzelle mit Änderung der physiologischen Permeabilitätsverhältnisse der Epithelzellen durch schwere Zellschädigung“ denkt. Einzelne der bekannten Stoffe sollen primär als Fermentgifte wirkend in den Zellstoffwechsel eingreifen und so zu Flüssigkeitsverschiebungen führen (DOERR). Ionenverschiebungen und Änderungen im Rest-N der Leber im luftverdünnten Raum sind bekannt; so erwähnt KAUNITZ einen deutlichen K-Verlust bei gleichzeitiger Calciumanreicherung, und LAUBENDER hat eine Verbreiterung der Harnstoff- und Amino-N-Fraktion im Gegensatz zum Pepton-N festgestellt. Auch an fermentative Störungen der Zellatmung muß gedacht werden (FLECKENSTEIN). Bestimmte Substanzen mögen deshalb in *Verbindung* mit einem gewissen Sauerstoffmangel, vielleicht sogar im Sinne einer *bevorzugten* Hypoxydose wirken. Dafür sprechen meine Versuche mit vorübergehender Ligatur der Nierenarterie, meine bei Auswertung der Cocainversuche angestellten Überlegungen (s. oben) sowie die von einzelnen Untersuchern (ROSIN, ULRICH) im Unterdruckversuch erzielten positiven Befunde und die ausnahmslos strenge Lokalisation im Läppchenzentrum bzw. in unmittelbarer Nachbarschaft einer zentralen Nekrose.

Doch bin ich nicht restlos davon überzeugt, daß ein *reiner* Sauerstoffmangel *allein* imstande ist, eine blasige Entartung zu erzeugen. Selbst bei den doch augenscheinlich eindeutigen Unterdruckversuchen ist seine alleinige pathogenetische Bedeutung nicht zwingend erwiesen. Es wäre doch auch denkbar, daß es im Verlaufe der mehrere Tage andauernden Hypoxämie zu einer Anreicherung (vielleicht andernorts entstandener?) toxisch wirkender Stoffwechselzwischen- und -endprodukte kommen kann, welche ihrerseits eine Wasservergiftung der Leber- und Nierenzellen hervorzurufen in der Lage sind.

So kann ich mich auch nicht mit ALTMANNs Deutung einverstanden erklären, die er auf Grund bekannter experimenteller Erfahrungen mit

sauren semikolloidalen Vitalfarbstoffen gegeben hat: „Danach vermag eine Zelle nur dann die Aussonderung des eingedrungenen Farbstoffes zu Tröpfchen oder Granula zu leisten, wenn ihr hinreichend Oxydationsenergie zur Verfügung steht.“ Seiner Auffassung nach würde also das Wasser infolge Sauerstoffmangels bei der blasigen Entartung nicht in Vacuolenform abgeschieden. Ich muß aber darauf hinweisen, daß bei der blasigen Entartung der Leber nicht etwa „der Zelleib diffus durchtränkt und aufgelockert wird“, wie ALTMANN meint, sondern daß sich in ihm bei Betrachtung mit starken Immersionssystemen ein dichtes Nebeneinander wohlbegrenzter kleinster Vacuolen enthüllt, wie es aus meiner Abb. 1 einwandfrei hervorgeht. Dasselbe gilt für die lebensfrisch fixierte, blasig degenerierte Niere (s. oben).

Als ganz besonders schwierig erweist sich die pathogenetische Deutung der blasigen Entartung meiner Sektionsfälle, bei welchen eine *exogene* Vergiftung (etwa mit Cocain oder Glykolen) offensichtlich nicht vorgelegen hat. Auch eine allgemeine Hypoxämie war bei unseren Fällen nicht nachweisbar. Die auffällige Häufung dreier Beobachtungen innerhalb eines Monats in der gleichen Klinik habe ich bereits früher vermerkt; jedoch konnte ich keine weitere Aufklärung finden. Es ist naheliegend, die intermediäre Bildung toxisch wirkender Stoffe zu vermuten, zumal ja mehrere Male eine Anurie bzw. ein paralytischer Ileus klinisch festgestellt worden waren. So bezieht LÜDERS die blasige Entartung bei der malignen Nephrosklerose „auf die Aufnahme ‚giftigen‘ Harnwassers“. Ich erinnere weiter daran, daß in 3 Fällen zerfallende Krebse vorlagen.

Ich halte es abschließend für notwendig, auch die mögliche Bedeutung *disponierender Faktoren* zu diskutieren. Ich bin davon überzeugt, daß sie bei der Ausbildung einer blasigen Entartung eine Rolle spielen. Sonst wäre es kaum zu verstehen, daß bei menschlichen Erkrankungen der oben beschriebenen Art in seltenen Fällen Blasenzellen entstehen, meistens aber trotz Vorliegen gleicher Grundleiden nicht. Ich denke dabei unter anderem an Unterernährungsfaktoren, besonders Eiweißmangelstörungen, deren Einwirkung auf die Leber- und Nierenzelle bekannt und von mir in Form der seltenen Erythrophagocytosen in der Rattenleber bei Cystinmangel beschrieben worden ist. Es könnte mit dieser Annahme die Häufung des an sich äußerst seltenen Krankheitsbildes der blasigen Entartung in den ersten Nachkriegsjahren eine gewisse Erklärung finden. Auch die Beobachtungen einer blasigen Degeneration der Niere durch JAFFÉ und STERNBERG betreffen die Jahre nach dem 1. Weltkriege (1920).

Außerdem scheinen aber bestimmte *Organdispositionen* vorhanden zu sein, deren Natur uns noch nicht restlos klar sein dürfte; denn es ist nicht recht erfindlich, warum einmal die Leber, ein andermal die Niere und nur in vereinzelt Fällen (so in den von mir beschriebenen

2 Sektionsfällen) beide Organe gleichzeitig blasig entarten. Gewiß spielt die chemische Konstitution der einwirkenden Substanzen eine wesentliche Rolle, und wir wissen, daß z. B. die Glykole stets bevorzugt die Niere, das Cocain fast ausschließlich die Leber blasig umwandelt. Die tieferen Ursachen sind uns jedoch ebenso unbekannt wie die Gründe für die auffallende Bevorzugung der Leber im Unterdruckversuch.

Übrigens liegen die Verhältnisse meist *nicht* so, daß bei blasiger Entartung des einen Organs das andere völlig unversehrt bliebe. So war bei meinen Sektionsfällen (abgesehen von den beiden Fällen mit gleichzeitig vorhandener blasiger Entartung in Leber und Niere) zwei weitere Male eine schwere hydropische Degeneration der Leber mit ausgedehnten Nierenrindennekrosen verbunden, und umgekehrt ging eine blasige Entartung der Niere mit einer schweren, diffusen Leberverfettung einher. Auch in DOERRs Glykolversuchen zeigten die Katzenlebern in Anlehnung an die schweren Nierenveränderungen ebenfalls oft erhebliche pathologische Veränderungen. Bei der von mir mehrfach betonten Verwandtschaft zwischen Verfettung, blasiger Entartung und Nekrose bedeuten solche Befunde einen interessanten Hinweis auf das Vorliegen pathogenetisch *ähnlicher* Einwirkungen auf die beiden großen Parenchyme.

Ich bin mir dessen voll bewußt, daß durch meine Untersuchungen noch längst nicht alle Fragen über das Gebiet der hydropischen Umwandlung ihre Beantwortung erfahren. So scheint mir noch eine Auseinandersetzung mit den von DOERR und FLECKENSTEIN geäußerten Anschauungen bezüglich einer Verwandtschaft zwischen der hydropischen Entartung und den Befunden der sog. serösen Entzündung unbedingt notwendig zu sein. Doch würde sie den Rahmen und die Zielsetzung dieser Arbeit überschreiten. Es ergibt sich aber demnächst in einem anderen Zusammenhange genügend Gelegenheit zu dieser mir sehr notwendig erscheinenden Diskussion.

#### *Zusammenfassung.*

Von der Tatsache ausgehend, daß die hydropische Umwandlung der Leber- und Nierenepithelien morphologisch in zwei verschiedenen Formen auftreten kann, wird der Möglichkeit einer dementsprechend getrennten Pathogenese nachgegangen. Der Arbeit liegen 7 Sektionsfälle mit den Befunden einer typischen blasigen Entartung in Leber und Niere sowie 3 Tierversuchsreihen mit Cocainvergiftung, Unterdruckwirkung und vorübergehender Ligatur der Nierenarterie zugrunde. Es ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Formen hydropischer Umwandlung hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens, der notwendigen Dauer für ihre gestaltliche Ausbildung, ihrer Topographie, des Inhaltes der Blasenzellen bzw. intracellulären Vacuolen und der Möglichkeit

ihrer Koppelung mit einer Verfettung. Es wird deshalb die Ansicht aufrechterhalten, daß die vacuolige Veränderung und die blasige Entartung der Leber- und Nierenzellen zwei getrennte Umwandlungsformen darstellen. Dafür spricht vor allem die Auswertung *vergleichender* Untersuchungen bezüglich einer Abhängigkeit der Entstehung beider Bilder von der Größe und Einwirkungsdauer bestimmter qualitativ gleicher Reize. Wie es daraus abgeleitet wird, geht bei *kontinuierlicher* Steigerung dieser beiden Faktoren die eine Form der hydropischen Umwandlung nicht etwa in die andere über, sondern es treten zwischendurch ganz andersartige Veränderungen auf, nämlich Verfettung und Nekrose. — Einzelheiten der kausalen Genese werden erörtert.

### Literatur.

- ALTMANN: Frankf. Z. Path. **60**, 376 (1949). — BRODERSEN: Inaug.-Diss. Rostock 1904. — BÜCHNER: Zbl. Path. **83**, 53 (1945). — DOERR: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **1949**, 7. Abh. — EHRICH, P.: Dtsch. med. Wschr. **1890**, 717. — FISCHER-WASELS: Frankf. Z. Path. **28**, 201 (1922). — FLECKENSTEIN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **203**, 151 (1944). — GLOGGENGIESSER: Virchows Arch. **312**, 64 (1943). — HESSE: Beitr. path. Anat. **107**, 173 (1942). — JAFFÉ u. STERNBERG: Virchows Arch. **227**, 313 (1920). — JELLINEK: Mikroskopie **5**, 269 (1950). — KAUNITZ: Z. exper. Med. **100**, 121 (1937). — KETTLER: Virchows Arch. **315**, 587 (1948); **316**, 525 (1949). — Z. inn. Med. **1949**, 167. — Verh. dtsch. path. Ges. **1949**, 74; **1950**. — KLINNER: Virchows Arch. **319**, 601 (1951). — KUHLMEL: Inaug.-Diss. Halle 1949. — LAUBENDER: Biochem. Z. **165**, 427 (1925). — LITTEN: Z. klin. Med. **1**, 131 (1880). — LÜDERS: Z. inn. Med. **4**, 212 (1949). — Virchows Arch. **319**, 433 (1951). — LUFT: Beitr. path. Anat. **99**, 351 (1937). — MANZINI: Virchows Arch. **318**, 445 (1950). — MAURATH u. REHN: Frankf. Z. Path. **60**, 495 (1949). — MÜLLER u. ROTTER: Beitr. path. Anat. **107**, 156 (1942). — MÜLLER, ROTTER, CAROW u. KLOOS: Beitr. path. Anat. **108**, 551 (1943). — MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **110**, 264 (1949). — PICHOTKA: Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — RICKER: Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin 1924. — RÖSSLE: Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 17. — Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — ROSIN: Beitr. path. Anat. **76**, 153 (1926); **80**, 622 (1928). — SIEGMUND: Virchows Arch. **311**, 180 (1944). — STOERK: Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss. **65**, Abt. 3 (1906). — TROWELL: J. of Physiol. **105**, 268 (1946). — ULRICH: Frankf. Z. Path. **52**, 80 (1938).

Prof. Dr. L. H. KETTLER, Pathologisches Institut der Humboldt-Universität Berlin, Charité-Krankenhaus.