

Aus dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin,
dem Rudolf-Virchow-Haus der Charité (Direktor: Prof. Dr. L.-H. KETTLER)

Experimentelle Untersuchungen über Lebernekrosen im absoluten Hungerzustand

Von

IRMGARD SCHLICHT

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Juni 1957)

Aus zahlreichen Tierexperimenten kennen wir die Leberbefunde bei *chronischer* Fehlernährung in Form schwerer Verfettungszustände, von Hämorrhagien, ausgedehnten Nekrosen, Cirrhose oder postnekrotischer Vernarbung mit grobknotiger Hyperplasie (Lit. bei WAHI, KETTLER und BECKMANN). Abgesehen von leichteren reversiblen Veränderungen konnten dagegen beim *absoluten* Hungerzustand bisher keine tiefer greifenden Veränderungen der Leber festgestellt werden. Vor allem wurde immer wieder die Abwesenheit von Nekrosen betont.

Aus der älteren Literatur erwähnen wir OCHOTIN, MORPURGO, STATKEWITSCH, LUKJANOFF, TRAINA und CESA-BIANCHI, ferner aus neuerer Zeit OKUNEFF, LACAROVICH-HREBELJANOVICH, GÜLZOW, STÜBEL, WARASI und WILLIAMS. Diese Untersucher erreichten durch Hunger bei den verschiedensten Tieren (Kaninchen, Katzen, Tauben, Mäusen, Ratten, Hunden und Fröschen) zum Teil sehr hohe Gewichtsverluste. Von nekrotischen Läsionen der Leber wird jedoch nichts erwähnt, bzw. ihre Abwesenheit wird besonders hervorgehoben. Bei einigen kann allerdings aus der Beschreibung der Befunde vermutet werden, daß gelegentlich Einzelnekrosen oder *vielleicht* auch herdförmige Parenchymuntergänge beobachtet wurden. Diese Angaben stammen aber aus der älteren Literatur und sind für unsere heutigen Begriffe etwas unbestimmt gehalten. Von eindeutig beobachteten größeren Nekroseherden ist jedenfalls nirgends die Rede. Literatur über Untersuchungen, die vorwiegend den Fettgehalt der Hungerleber betreffen, s. bei SCHLICHT; auch bei diesen wurden keine Nekrosen beobachtet. Weitere ältere Literatur s. bei MÖNKEBERG und TRAINA.

Interessanterweise beobachteten HIMSWORTH und GLYNN, daß sich die Diätnekrose der Leber nur bei einem Caseingehalt der Nahrung zwischen 200 und 500 mg täglich entwickelte. Sank die Caseinaufnahme unter 200 mg, so wurden ebenso wenig Nekrosen beobachtet wie bei ausreichender Eiweißzufuhr. Die genannten Untersucher glauben nun, daß *bei sehr schweren Eiweißmangelzuständen körpereigene Proteinprodukte freigesetzt* werden, welche *gegen Nekrose schützen*. Diese Annahme, so schreiben sie, würde auch erklären, warum verhungernde Tiere keine Lebernekrosen entwickeln. Ähnlich äußern sich HOCK und FINK für die Verhältnisse bei Einschränkung der Eiweißzufuhr unter die Grenze des absoluten Eiweißminimums.

Anläßlich weiterer Untersuchungen über den Ablauf der Leberverfettung bei Hunger und Sauerstoffmangel (SCHLICHT) sahen wir überraschenderweise mehrere Male nicht, wie vielleicht zu erwarten, beim Sauerstoffmangel, sondern *beim absoluten Hunger ausgedehnte Lebernekrosen*. Bei der Differenz zwischen den Angaben der Literatur und unseren Befunden hielten wir eine Überprüfung für angebracht.

Methodik

Unser Bericht erstreckt sich auf 222 Versuchs- und 27 Kontrolltiere. Über die Versuchsanordnung siehe unsere frühere Arbeit (SCHLICHT); es sei aber nochmals die besondere Bedeutung einer optimalen Versuchstemperatur von 24°, maximal 30° hervorgehoben; in kühler Umgebung gehen Mäuse wesentlich schneller ein. Zu vermeiden sind auch größere Hitzegrade, welche schon allein eine Leberverfettung hervorrufen können (HETT). Die meisten Tiere *erhielten kein Futter* und nur einige in den späteren Tagen wenige Tropfen Wasser. Ein kleinerer Prozentsatz bekam täglich 2—3 Haferkörner, was aber in bezug auf Verlauf und Versuchsergebnisse keinen Unterschied zur absolut hungernden Maus ergab. Das Bedürfnis nach Wasser war übrigens bei weitem nicht so groß, wie das nach Futter. Ein Teil der Tiere wurde in verschiedenen Hungerstadien dekapitiert; 62 Tiere wurden dem Verhungerstode ausgesetzt, zum Teil agonal getötet. Die Sektion erfolgte sofort danach oder, wenn die Tiere nachts gestorben waren (27), erst am nächsten Morgen. Es wurden ausschließlich männliche Tiere verwendet, um die im weiblichen Organismus stärker vorhandenen hormonalen, auch die Leber treffenden Einflüsse auszuschalten. Am besten geeignet für unsere Versuche erwiesen sich Tiere mit einem Gewicht von 25—30 g. Mäuse unter 20 g gehen sehr schnell ein und erreichen im allgemeinen nicht die Periode, während welcher sich Nekrosen entwickeln können.

Außer den 175 Mäusen dieser *1. Versuchsreihe* wurden 10 männliche Ratten dem Hungerzustand unterworfen.

Histologisch untersucht wurden neben der Leber bei einem Teil der Mäuse Herz, Lungen, Nieren, Dick- und Dünndarm, Milz und Haut. Von der Leber wurden bei 11 verhungerten Mäusen *rechter* und *linker* Hauptleberlappen getrennt untersucht, da der linke Leberlappen durch sein anderes Blutzustromgebiet (Dickdarm und Milz) eine andere Organteildisposition haben soll, als der rechte (Dünndarm). Bei 14 der verhungerten Mäuse wurde die Leber sofort nach dem Tode *bakteriologisch* untersucht. — Zehn Tiere wurden 24 bzw. 48 Std dem Hunger ausgesetzt. Zu Versuchsbeginn wurde ihnen aus weiter unten zu besprechenden Gründen eine Aufschwemmung von *Bacterium Coli* intraperitoneal bzw. intramuskulär injiziert und zwar 0,5 cm³ einer 0,04 mg/cm³ dichten Coliaufschwemmung.

In einer *2. Versuchsreihe* erhielten 29 Mäuse während des Hungers täglich 10 mg (einige 20—30 mg) *Methionin* intramuskulär. Zwei davon wurden nach 24 Std getötet, die übrigen dem Hungertode ausgesetzt. Drei Kontrolltiere bekamen normales Futter (Milch, Hafer und Brot) und während der Dauer von 6 Tagen täglich 30 mg Methionin intramuskulär, danach wurden sie dekapitiert.

Weitere 8 Tiere wurden während des Hungers mit dem *Leberhydrolysat Prohepar* (Nordmark) behandelt, welches uns die Firma dankenswerterweise zur Verfügung stellte. Die Dosierung bei 5 Tieren: Prohepar compositum (methioninhaltig!) etwa 1:5 mit Wasser verdünnt, ad libitum per os, 3 Tiere: täglich 0,2 Prohepar intramuskulär. Über die Einwirkung von Prohepar auf die Mäuseleber unter normalen Ernährungsbedingungen laufen Versuche in unserem Institut. Aus ihnen ist zu entnehmen, daß alleinige Prohepargaben in den *zur Rede stehenden Zeiträumen* keine wesentlichen Leberveränderungen hervorrufen.

Ergebnisse

Bei den 175 Mäusen der ersten Versuchsreihe wurden auch Ergebnisse unserer früheren Arbeit ausgewertet. 103 Tiere hungerten länger als 65 Std, dem frühesten Zeitpunkt, zu welchem *Einzelzellnekrosen* der Leber beobachtet wurden. Die 72 in früheren Hungerstadien untersuchten Mäuse dienten zu Kontroll- und Vergleichszwecken; sie wurden größtenteils dekapitiert. Gewichtsverluste wurden bis 48% (nach 7tägigem Hunger) erzielt.

Der eindrucksvollste Befund war in späteren Hungerstadien das *Auftreten läppchenzentral gelegener Nekrosen*. Der früheste Termin ihres Eintritts war 67 Std nach Beginn des Hungers, allerdings nur ein Fall. In nennenswerter Häufigkeit haben wir sie erst nach 84stündiger Versuchsdauer beobachtet. Bemerkenswerterweise wurden sie nach längerem Hunger *nicht* häufiger. So sahen wir Tiere, welche den absoluten Hungerzustand 7 Tage, eines sogar 8 Tage aushielten und keinerlei Nekrosen aufwiesen, nicht einmal Einzelnekrosen. Insgesamt wurden größere Parenchymuntergänge in dieser Versuchsreihe bei 22 Tieren beobachtet; meistens waren außerdem noch *Einzelnekrosen* ausgebildet. Weitere 19 Tiere boten *nur* Einzelnekrosen in mehr oder weniger großer Zahl; diese traten auch schon wesentlich früher auf, d. h. mit Sicherheit frühestens nach 65 Std Versuchsdauer. Vor diesem Zeitpunkt fanden wir weder bei Hungertieren noch bei den Kontrolltieren (auch unserer früheren Arbeit, 20 Tiere!) Einzelnekrosen.

Nach einer Hungerdauer von 84 bis maximal 192 Std boten 21 von 57 untersuchten Tieren die Bilder auffälliger Nekroseherde (also ausschließlich der Einzelnekrosen); das sind 36,8% der in diesem Zeitabschnitt untersuchten Tiere, eine Zahl, die wir keinesfalls verallgemeinern wollen, auch nicht für Mäuse. Übrigens können wir bei unseren Befunden eine bestimmte jahreszeitliche Häufung der Nekrosen nicht sicher feststellen. Makroskopisch waren die Nekrosen nicht zu erkennen.

Histologie. In den stark ausgeprägten Fällen *zentraler* Nekrose ist ein verschieden großer Teil des betreffenden Lappens befallen, und zwar alle Läppchen dieses Gebietes annähernd gleich stark. Die Nekrose kann sich bei einigen wenigen Tieren auf eine oder zwei Zellagen um die Zentralvene beschränken, bei anderen aber fast das ganze Läppchen einnehmen unter Ausbildung konfluierender Nekrosen, d. h. also von Massennekrosen. In den charakteristischen Fällen sind 1—2 Drittel des Läppchens befallen (s. Abb. 1).

Die Begrenzung der Nekrosen ist teils scharf, teils unscharf mit nekrobiotischen Leberzellen in den Randpartien. In der Umgebung der Nekrosen findet sich fast immer eine vacuolige Umwandlung; diese kann sehr hochgradig sein und nimmt meistens den Rest des Läppchens ein. Die Nekrosen verlaufen um die Zentralvene nicht immer in gleichmäßiger Breite, auch sektorförmige Parenchymuntergänge

wurden gesehen. Die voll ausgebildeten Nekrosen lassen häufig jegliche Kernreste vermissen, zeigen starke Eosinophilie und weitgehende Homogenität des Plasmas. Im Kresylschnitt ist dieses fast farblos, im Gegensatz zu der Umgebung. Im Goldner-Schnitt zeigen sich die Nekrosen meistens zartgrün, oft mit schattenhaft angedeuteten rötlichen Resten der erst kürzlich von KETTLER näher untersuchten Eiweißtropfen (s. unten). Vacuolen finden sich in den nekrotischen Leberepithelien nur vereinzelt. Inmitten der Nekrosen sieht man gelegentlich Kernwandhyperchromatose, Karyorrhexis, Pyknose oder Karyolyse, ohne daß eine dieser Formen auffällig bevorzugt wäre. Die Kupfferschen Sternzellen bleiben etwas länger

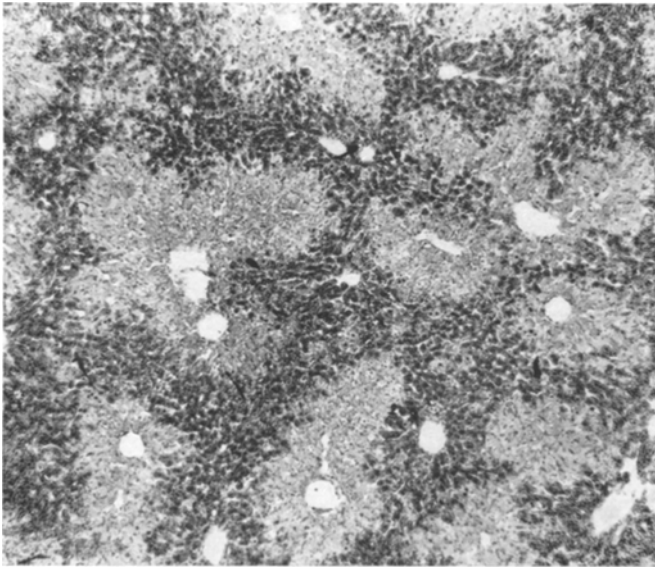


Abb. 1. Zentrale Läppchennekrosen nach 70stündigem Hunger bei prophylaktischer Methioninapplikation

erhalten, verfallen aber früher oder später auch der Nekrose und lassen sich schließlich nicht mehr nachweisen, ebenso wie die Gitterfasern bei Silberimprägnation. Die Sinus sind innerhalb der Nekrosen nicht auffällig gegenüber der Umgebung erweitert, abgesehen von der allgemeinen Blutfülle der Hungerleber (s. unten). Trotz Zerstörung der Capillaren sieht man innerhalb der Nekrosen keine auffälligen Blutaustritte. Nur vereinzelt beobachtet man Plasmaströmungen (besonders deutlich im Goldner-Schnitt sichtbar) zum Teil mit Ausbildung kleinerer Plasmasseen entweder in dilatierten Sinus oder frei im Gewebe. Die Nekrosen sind meist völlig fettfrei. Die Verhungierung endet ja nach unseren früheren Untersuchungen bei der Maus im allgemeinen mit der Fettfreiheit der Leber (weitgehende Erschöpfung der Depots!). Nur selten finden sich dementsprechend spurenweise feinste Fetttropfchen in den abgestorbenen Zellen. Bei 2 Tieren sahen wir eine beginnende, stellenweise schon fortgeschrittene leukocytaire Infiltration als Zeichen der beginnenden Resorption.

Nach der nicht immer scharfen Begrenzung der Nekrosen, ihrer Progredienz (nekrobiotische Randpartien, oft hochgradige vacuolige Umwandlung der Umgebung), müssen wir diese Form als *zentrale*

Läppchennekrose (KETTLER) bezeichnen. Ein verfetteter Randsaum als weiteres Zeichen der Progredienz kann ja wegen der vorhergehenden Entleerung der Fettdepots nicht ausgebildet sein.

Neben den ausgesprochen zentral gelegenen fanden sich vereinzelt auch größere und kleinere *intermediäre* Nekrosen, die sich außer durch ihre topographische Lage in nichts von den anderen unterschieden. Man sieht solche Herde oder einzelne nekrotische Leberepithelien nicht weit voneinander entfernt in mehr oder weniger fortgeschrittenem Nekrosezustand liegen. Diese Veränderungen müssen wohl teils als Vorstufen zentraler bzw. von Massennekrosen gedeutet werden; bei einigen wenigen mehr isolierten und scharf begrenzten Herden könnte es sich allerdings um echte *Gruppennekrosen* (KETTLER) handeln.

Ein weiterer charakteristischer Befund unserer Hungerlebern sind die *echten Einzelnekrosen*, die schon früher als die zentralen Läppchennekrosen auftreten. Sie finden sich in allen Teilen des Leberläppchens. In der unmittelbaren Umgebung zentraler Läppchennekrosen haben wir sie häufiger gesehen als in anderen Abschnitten solcher Lebern.

Es handelt sich um die sog. „akuten toxischen Einzelnekrosen“ (KETTLER) wie sie z. B. bei Hepatitis epidemica (SEGMUND, AXENFELD und BRASS, KALK und BÜCHNER), nach experimentellem Sauerstoffmangel (ALTMANN) oder nach experimentell gesetzten Kreislaufstörungen der Leber (KETTLER) gesehen wurden. Sie haben in unseren Fällen das typische Aussehen: je nach dem Entwicklungsstadium mehr oder weniger homogenes Plasma und Eosinophilie. Ihre Kerne zeigen Wandhyperchromatose, Karyorrhexis, Pyknose oder Karyolyse. Bekannt ist ihre Umwandlung zu den sog. „hyalinen Körperchen“ (s. Abb. 2), die wir auch öfters beobachten konnten: abgerundet, tiefeosinophil, mehr oder weniger homogen, entweder völlig kernlos, oder mit einem bzw. mehreren tiefblau gefärbten (im HE-Schnitt) Kernresten von eckiger, teils abgerundeter Form. Sie liegen entweder frei im Gewebe oder in den Sinus. Ihre Topographie innerhalb des Leberläppchens ist aber oft schwer bestimmbar. Häufig sind sie bedeutend größer als die übrigen Leberzellen, teilweise sogar so groß, daß man den Verdacht hat, es könnte sich um 2 oder 3 zusammengeballte, nekrotische Leberepithelien handeln. Einige sind auch verkleinert. Außerdem scheinen auch karyorrhektische Sternzellen vorzukommen. Die Erkennung anderer Nekroseformen an Sternzellen wie Pyknose oder Karyolyse ist sehr schwer. Oft kann man bei den anscheinend karyorrhektischen Sternzellen kaum entscheiden, ob es sich um sehr kleine hyaline Körperchen oder vielleicht sogar um Leukozyten handelt. Im Goldner-Schnitt stellen sich die Einzelnekrosen des Leberepithels häufig grau-grün bis zartgrün dar oder sie sind eiweißgespeichert. Nicht selten sind sie mit Fetttropfen vollgestopft: ein Beweis, daß die Einzelzellverfettung wie wir schon früher vermutet haben, auch degenerativ sein kann.

Eine *vacuolige Umwandlung* wurde fast immer in der Umgebung der Nekrosen gesehen, vor allem in schweren Fällen.

Außerdem fand sie sich bei einem Teil der Tiere nicht nur in der Umgebung der Nekrosen sondern auch in nicht von Nekrose befallenen Abschnitten, ferner häufig auch in einigen Lebern, die nur Einzelnekrosen oder überhaupt keine nekrotischen Läsionen aufwiesen; das gilt allerdings nur für spätere Hungerstadien (frühestens ohne gleichzeitige Nekrose nach 90 Std Hunger). Sie war dann entweder

zentral, häufig auch peripher, seltener intermediär als zirkuläre oder auch nur sektorförmige Veränderung lokalisiert. Die höchsten Grade der vacuoligen Umwandlung sieht man in der Umgebung der zentralen Nekrosen.

Es handelt sich um die aus der Literatur gut bekannten fettfreien Vacuolen (Lit. bei ALTMANN und KETTLER). Sie waren bei unseren Tieren in typischer Weise ausgebildet. Die zum Teil in der Mehrzahl in einer Zelle vorkommenden Vacuolen waren optisch leer oder beinhalteten eiweißhaltige Substanz und vereinzelt auch im Goldner-Schnitt rote, homogene Kügelchen, allerdings nur dann, wenn sich

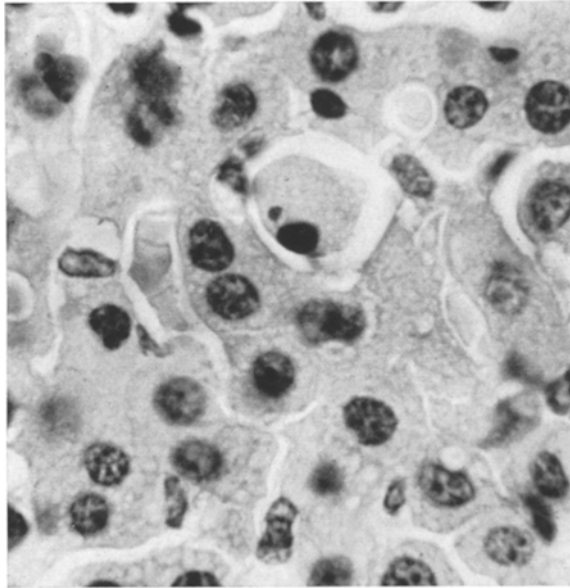


Abb. 2. Hyalines Körperchen nach 130stündigem Hunger
Hämatoxylin-Eosin

in demselben Leberabschnitt die hyalintropfige Eiweißablagerung ausgebildet hatte. Sie dürften wohl bei der Vacuolenbildung oder sogar erst artefiziell in den Hohlraum einbezogen worden sein. Die von ALTMANN beschriebenen, als Fibrinfällungen erkannten Vacuoleneinschlüsse haben wir bei Fibrinfärbung nicht gesehen. Nicht selten ist im Bereich der Vacuolenbildung eine auffällige Dilatation der Capillaren im Vergleich mit der Umgebung zu bemerken.

Die schon erwähnte *Hyperämie* der Leber im Hungerzustand betrifft neben dem Capillargebiet vor allem die Zentralvenen und in genau so starkem Maße die Pfortaderäste.

Diese zeigen meistens eine enorme Dilatation. Die Capillaren sind innerhalb des Läppchens mehr oder weniger stark, aber gleichmäßig dilatiert. Nur ganz vereinzelt sieht man ektatische Sinus. Danach handelt es sich also nicht um Stauungslebern etwa als Folge einer kardialen Dekompensation. Vielmehr kann diese Art der Hyperämie *zum Teil* sicher mit RÖSSLE als Entlastungshyperämie gedeutet werden: die notwendige Folge der hochgradigen Atrophie der Leberzellen. Die geschilderten Kreislaufstörungen findet man schon relativ früh auch bei

dekapierten Tieren, die vor dem Tode noch in recht guter Verfassung waren. Sie könnten im Sinne KETTLERS die Entstehung der Vacuolen fördern. — Gelegentlich sieht man unabhängig von den nekrotischen Läsionen kleinere, selten größere intralobuläre Blutungen.

Die jüngst von KETTLER diskutierte tropfige Eiweißablagerung der Hungerleber fand sich bei den daraufhin untersuchten Tieren der späteren Hungerstadien fast immer in mehr oder weniger starkem Maße.

Die im Goldner-Schnitt leuchtend rot gefärbten Eiweißkugeln zeigten sich bevorzugt mit läppchenperipherer Lokalisation, häufig aber auch diffus und seltener zentral, manchmal nur in einzelnen Läppchen zentral oder intermediär. Dabei sind nicht alle Gebiete gleichmäßig stark betroffen. In den gleichzeitig von Nekrose befallenen Lebern findet sich die Eiweißablagerung bei nur teilweise ausgebildeter Eiweißspeicherung der Leber in demselben Bezirk wie die Nekrose, oder sie ist dort besonders stark betont, jedoch bevorzugt läppchenperipher. In nicht gespeicherten Lebern oder Leberabschnitten kann man parallel zur Einzelzellverfettung und zu den Einzelnekrosen auch einzelne eiweißgespeicherte Zellen bemerken, also eine mit Eiweißkugeln beladene Zelle, deren Umgebung frei von Eiweißspeicherung ist. Ein morphologisch ganz ähnlicher Befund ist bei WEGELIN abgebildet. Diese Zellen zeigen nicht selten degenerative Kernveränderungen. In den zonal oder diffus gespeicherten Gebieten kann man auch gelegentlich innerhalb der Zelle eine perivaskuläre Ablagerung der Eiweißtropfen sehen. Vereinzelt machten wir die Feststellung, daß Goldner-Schnitte ein negatives Resultat ergaben, aber im Kresyl-Schnitt und sogar angedeutet im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt runde Aussparungen zu sehen waren, die zweifellos den Eiweißkugeln entsprachen und sich also aus irgendeinem Grunde nicht mit der Goldner-Methode angefärbt hatten (s. auch Abb. 2).

Die „Dissoziation“ der Leberzellen wurde häufig beobachtet. Wir sahen sie in Lebern mit und ohne Nekrosen, in nekrotischen Bezirken und in sonst gut erhaltenen Gebieten.

Eine Bevorzugung agonal getöteter, spontan gestorbener oder erst einige Stunden nach dem Tode sezierter Tiere konnten wir gegenüber den anderen nicht nachweisen. Allerdings fand sich die Dissoziation in früheren Hungerstadien nur ausnahmsweise, in späteren dagegen sehr häufig. Unsere Ergebnisse sprechen demnach für einen Zusammenhang der Dissoziation mit intravitalen Vorgängen.

Veränderungen im Sinne einer serösen Hepatitis haben wir nirgends gesehen. Die Disseschen Räume waren nie entfaltet. Es fehlten abgesehen von der zweimal beobachteten leukocytären Infiltration der Nekrosen überhaupt jegliche Entzündungserscheinungen der Hungerleber sowohl innerhalb des Läppchens als auch in den Glissonschen Dreiecken.

Die Abnahme bzw. der völlige Schwund der Ribosenucleinsäureschollen aus dem Plasma der Leberzellen im Hungerzustand (BERG, STÜBEL, LACAROVICH-HREBELJANOVICH, LAGERSTEDT, WILLIAMS, SZANTO und POPPER) stellten wir ebenfalls fest (beurteilt am Kresyl-Schnitt). Häufig fanden sich aber die beim Normaltier grobscholligen Gebilde bei unseren Mäusen noch in Form winziger stäubchenartiger Partikel, zwischen den als Negative gut sichtbaren Eiweißkugeln. Das entspricht auch den elektronenoptischen Befunden von FAWCETT. In nekrotischen Leberepithelien fehlen derartige Bilder ganz.

Eisenablagerungen fanden sich meist in nicht sehr erheblichem Maße (nur in vorgeschrittenen Hungerstadien untersucht) bevorzugt zentral und mehr in den Leberepithelien als in den Sternzellen. Zuweilen vermißten wir auch jegliche

Eisenablagerungen. Die in Stichproben untersuchte Milz zeigte dagegen reichlich eisenpositive Substanz.

Über den Verlauf der *Verfettung* und die Typen der Fettablagerungen in der Hungerleber siehe unsere frühere Arbeit (SCHLICHT).

Die Abnahme des *Glykogen*gehaltes ist hinreichend bekannt. Wir haben darüber keine Untersuchungen angestellt. „Dunkle Zellen“, deren Entstehung von einigen Untersuchern (Lit. bei KETTLER) in Zusammenhang mit einer Abnahme des Glykogengehaltes dieser Zellen gebracht wurde, haben wir bei Hunger- wie Normaltieren nur ganz vereinzelt gesehen. Jedoch verliert das Protoplasma im Hunger an sich bald sein schaumiges Aussehen und nimmt eine mehr kompakte Beschaffenheit an, wobei neben der Glykogenabnahme sicher auch der Wasserverlust eine Rolle spielt.

An den *Kernen* fällt mit fortschreitender Inanition unabhängig von den Nekrosen eine erhebliche *Polymorphie* auf, die außerhalb der normalerweise vorhandenen Variation der Kerngrößenklassen der Leber (JACOB) liegt. Die Kernoberfläche verliert oft ihre abgerundete Begrenzung und wird runzlig und unebenmäßig. Viele Kerne nehmen eine mehr ovale bis längliche Form an. Man trifft sehr kleine und häufig besonders große sowie ausgesprochene Großkerne. Gar nicht selten sieht man Amitosen, wogegen Mitosen nie gefunden werden. Die schon in der normalen Leber reichlich vorhandenen zweikernigen Zellen, insbesondere auch bei der Maus (MÜNZER, JACOB, MÜLLER, VOSS), finden sich in der Hungerleber in vermehrtem Maße, einige Male hatten wir allerdings den Eindruck einer Verminderung.

Die Vermehrung, die in unseren Fällen offensichtlich auf dem Wege der Amitose entsteht, ist meistens gebietsweise stark ausgeprägt, besonders in der Umgebung von Pfortaderästen oder Zentralvenen, zirkulär oder auch nur sektorförmig. Oft sieht man diesen Befund aber ohne jede Lagebeziehung zum Läppchen. So findet man Parenchymabschnitte mit ausschließlich zweikernigen Leberzellen. Eine besonders starke Ausprägung der Zweikernigkeit in der Umgebung der Nekrosen konnten wir im allgemeinen nicht feststellen.

Wir haben bei 11 Tieren den *rechten* und *linken* Hauptleberlappen getrennt untersucht. Von diesen 11 Tieren zeigten 4 herdförmige Nekrosen der beschriebenen Art; bei einem war der Befund besonders schwer. Alle 4 boten rechts und links die *gleichen* Veränderungen. Weitere 4 Tiere ließen Einzelnekrosen erkennen, 3 waren frei von nekrotischen Läsionen. Alle zeigten sowohl die Nekrosen als auch die übrigen beschriebenen Veränderungen in rechtem und linkem Hauptleberlappen in gleicher Intensität ausgebildet.

Die Untersuchung *anderer* Organe ergab keine auffallenden Befunde. Die Lunge von 21 Tieren späterer Hungerstadien (davon 7 mit größeren Nekroseherden und 8 mit Einzelnekrosen) bot lediglich bei einigen Tieren die Zeichen einer leichten bis mittelgradigen akuten Stauung. Die histologische Untersuchung des Darmes (Dick- und Dünndarm), die bei 28 verhungerten Tieren durchgeführt wurde (davon 8 mit größeren Nekroseherden und 12 mit Einzelnekrosen), zeigte ebenfalls keinen Befund, den man für die Entstehung der Lebernekrosen verantwortlich machen könnte, auch keine Stauungserscheinungen. Ebenso verlief die in Stichproben

durchgeführte Untersuchung von Milz und Haut, welche letztere auch makroskopisch keinerlei Anhalt in Richtung unserer Fragestellung ergab. Herz und Nieren hatten wir bereits früher mit diesbezüglich negativem Ergebnis untersucht.

Bei 14 Tieren wurde sofort nach dem Tode eine *bakteriologische Untersuchung* der Leber vorgenommen. Von diesen zeigten 4 Tiere herdförmige Nekrosen, und zwar 2 Mäuse einen sehr ausgedehnten Befall mit völlig negativem bakteriologischen Befund, 2 Tiere mit etwas weniger schweren Nekrosen ein spärliches Wachstum von Colibakterien.

Ferner befanden sich unter diesen 14 Tieren 7 mit Einzelnekrosen. Das bakteriologische Ergebnis: 2mal steril, 5mal wurden Colibakterien gefunden. Die restlichen 3 Tiere ohne jede Nekrose, zeigten ebenfalls Wachstum von *Bacterium coli*. Bei der bakterioskopischen Untersuchung der Nekrosen konnten keine Bakterien gefunden werden. Auf Grund des beim Hungerzustand so oft erhobenen Befundes von Colibakterien untersuchten wir die Lebern 14 normaler Tiere bakteriologisch. Sie waren 13mal steril; nur bei einem Tier fanden sich in Leber und Gallenblase Enterokokken, bei 2 weiteren konnten wir diesen Befund nur in der Gallenblase erheben. — Da von APRIZ mit Colifiltraten bei Kaninchen Lebernekrosen erzeugt worden waren, wollten wir eine Toxinwirkung bei unseren Tieren sicher ausschließen; zu diesem Zwecke spritzten wir 5 normalen männlichen Mäusen eine Aufschwemmung eines von Mäusen gezüchteten Colistammes intraperitoneal und ließen sie anschließend 24 Std hungern. Danach war bei keinem Tier (nach Dekapitation) eine Peritonitis ausgebildet. *Coli* war in der Bauchhöhle reichlich, in der Leber nicht nachweisbar. Weitere 5 Tiere erhielten eine Colibakterienaufschwemmung intramuskulär injiziert. Anschließend wurden sie einem 48stündigen Hunger ausgesetzt und dann dekapitiert. Ein Absceß hatte sich bei keinem der Tiere ausgebildet. Colibakterien konnten im Bereich der Injektionsstelle mit Ausnahme einer Maus bei allen nachgewiesen werden, in der Leber nicht. Bei allen 10 Tieren fanden sich in der Leber keinerlei nekrotische Läsionen. Die Überprüfung der Darmflora bei einzelnen Hungertieren ergab keine auffälligen Befunde.

Zehn Ratten, welche den absoluten Hungerzustand $3\frac{1}{2}$ —13 Tage aushielten, zeigten größtenteils Einzelnekrosen zum Teil in Form der hyalinen Körperchen, sowie etwas häufiger als die Mäuse Blutungen innerhalb des Leberläppchens. Die Eiweißspeicherung war mehr oder weniger stark immer zu beobachten, mit Ausnahme eines Falles. Ihre Einzelheiten entsprechen den beim Mäusen geschilderten Befunden, dasselbe ist für die Fettablagerungen zu sagen. Zwei Tiere zeigten übrigens einen Gewichtsverlust von etwas über 50%. Größere Nekrosen sowie die vacuolige Umwandlung wurden nicht beobachtet.

Eine Verlängerung der Lebensdauer ließ sich durch die *Methionin*-behandlung nicht erzielen. Ferner übt die *Methionin*applikation keinen Einfluß auf den Ablauf der Leberverfettung aus, der bei unbehandelten Tieren wellenförmig und mit einem Wechsel der Verfettungstypen verläuft (SCHLICHT).

Zwei bereits nach 24stündigem Hunger getötete Tiere zeigten trotz zu Beginn des Hungers durchgeführter hochdosierter Verabreichung von *Methionin* (30 mg intramuskulär) eine vollausgebildete Hungerfettleber in derselben Form, wie sie sich ohne eine solche Behandlung darstellt. Die übrigen Tiere dieser Versuchsreihe wurden bei täglicher *Methionin*injektion der Verhungierung ausgesetzt, da uns ja hauptsächlich die Beeinflussbarkeit der *Hungernekrosen* interessierte. Es stellte sich auch in späteren Hungerstadien heraus, daß der histologische Fettgehalt

solcher Lebern der gleiche war, wie bei den entsprechend lange hungernden unbehandelten Tieren: d. h. sehr niedrig (zumeist Einzelzell- und Sternzellverfettung) oder gleich Null, ferner wurden gelegentlich auch mittlere Verfettungsgrade in Form einer zentralen oder intermediären Ablagerung beobachtet. Bei einer methioninbehandelten Maus fand sich sogar noch nach $5\frac{1}{2}$ tägigen Hunger neben auffallend vielen Kernwandhyperchromatosen (s. unten) das Bild einer schweren, diffusen Verfettung. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit unveröffentlichten Versuchen von KETTLER und KIETZMANN, welche ebenfalls trotz Cholinapplikation während des absoluten Hungers eine Fettleber auftreten sahen. Die Ursache der Leberverfettung beim *absoluten* Hunger kann also nicht in einem Mangel an lipotropen Substanzen gelegen sein. Auch die übrigen geschilderten Veränderungen zeigten sich in dieser Versuchsreihe nicht anders, als bei den unbehandelten Mäusen; das trifft vor allem auch für die hyalintropfige Eiweißablagerung zu.

Auch Nekrosen traten ebenfalls trotz Methioninapplikation auf, und zwar in dieser Reihe *früher* als bei den unbehandelten Tieren. Von 27 verhungerten Tieren zeigte in dieser Versuchsreihe allerdings nur 1 Tier *komplette* zentrale Nekrosen in ganz charakteristischer Form (s. Abb. 1), jedoch in besonders schwerer Ausbildung (fast die ganze Leber befallen) und bereits nach 70stündigem Hunger. Das Tier hatte einmalig einen Tag vor dem Tode 15 mg Methionin erhalten. Es wurde am nächsten Morgen in der Agone aufgefunden und dekapitiert. Bei 2 weiteren Tieren fanden sich zahlreiche *nekrobiotische* Läppchenzentren. Ferner zeigten sich bei 2 Mäusen subkapsuläre Nekrosen, und 3mal fanden sich kleinere nekrotische oder nekrobiotische Herde, zentral oder intermediär gelegen, morphologisch völlig gleichwertig mit denen der anderen Versuchsreihe. Es wurden also bei 8 Tieren herdförmige Lebernekrosen festgestellt. Auffallend war in dieser Serie, daß sich im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren, mit Ausnahme eines Falles, bei *allen* Einzelnekrosen oder hyaline Körperchen fanden, meistens in relativ großer Zahl. Der früheste Termin war 53 Std nach Beginn des Hungers. (Noch frühere Zeiträume haben wir nicht untersucht, außer den beiden 24 Std-Tieren.) Ein besonders auffallender Befund war in dieser Reihe *außerdem* bei 9 Tieren das Bild zum Teil in sehr großer Zahl vorhandener Kernwandhyperchromatosen. Diese fand sich entweder nur an einzelnen Zellen oder Zellgruppen. Bei einigen Tieren waren ganze Gebiete in dieser Form verändert, bei anderen nur zentral oder intermediär gelegene Abschnitte. Dabei fanden sich oft Übergänge zur Karyorrhesis und zur vollständigen Nekrose. — Die 3 Kontrolltiere (6 Tage täglich 30 mg Methionin i.m. bei normalem Futter) zeigten keinen pathologischen Befund der Leber.

Die mit dem *Leberhydrolysat Prohepar* (Nordmark) durchgeführten Hungerversuche (per os oder intramuskulär) ergaben im großen und ganzen die gleichen Bilder wie die erste Versuchsreihe.

Nur bei einem Tier fanden sich keine nekrotischen Veränderungen. Fünf Tiere zeigten teils komplette, teils beginnende zentrale Läppchennekrosen (bei 2 Tieren bereits leukocytär durchsetzt) oder einzelne, kleinere intermediär gelegene Nekroseherde. Eine Maus hatte nur Einzelnekrosen entwickelt. Auch die übrigen

beschriebenen Veränderungen der Hungerleber, vor allem die hyalintropfige Eiweißablagerung fehlten nicht. Der Hungertod trat nach $2\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ Tagen ein. Die Lebern waren dann fettfrei oder zeigten noch Spuren sudanpositiver Substanz in typischer Ablagerungsform. Bei einer nach $4\frac{1}{2}$ Tagen verhungerten, per os Prohepar behandelten Maus, bot sich ein besonders auffallendes Bild: im größeren Teil der Leber fanden sich vorwiegend intermediär gelegene nekrotische Bezirke und zwar in Form der blasigen Entartung (s. Abb. 3), ein Befund, den wir bei den anderen Tieren nie gesehen hatten. Neben den solcher Art absterbenden bzw. schon abgestorbenen Zellen, sah man in geringem Ausmaße die bereits vorher

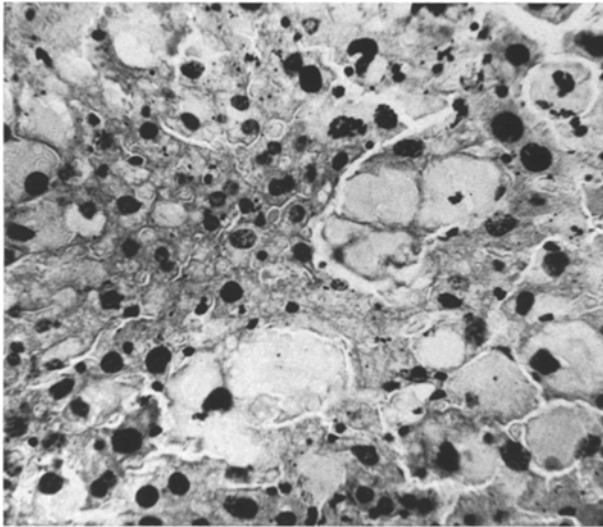


Abb. 3. Blasige Entartung der Leberzellen nach $4\frac{1}{2}$ tägigem Hunger bei gleichzeitiger Proheparbehandlung

beschriebenen Formen des Zelltodes. Auch hyalintropfige Eiweißablagerung und vacuolige Umwandlung waren ausgebildet. Neben dem Befall größerer Gebiete fanden sich auch in dieser Leber *einzelne* gelegene, blasig entartete Zellen. Bei diesen, wie bei den anderen, war der pyknotische Kern meistens an den Rand gedrückt, zum Teil aber auch gar nicht mehr nachweisbar. Bei der überwiegenden Zahl der Zellen hatte die blasige Entartung typischerweise zu einer enormen Vergrößerung des Zelleibes geführt. Es muß an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, daß das zur peroralen Behandlung vorgesehene „Prohepar comp.“ auch Methionin und Cholin enthält. Um definitiv aussagen zu können, daß Zufuhr von Leberhydrolysaten einen verschlimmernden Einfluß auf die sich entwickelnden Leberveränderungen ausübt, müßten jedoch mehr Experimente durchgeführt werden. Wir erinnern aber in diesem Zusammenhang an die Untersuchungen von LEUPOLD, welcher durch parenterale Verabfolgung von Leberextrakten an Kaninchen schwere Leberschäden sah, die zum Teil an das eben beschriebene Bild erinnern.

Diskussion

Die Pathogenese der beobachteten Lebernekrosen ist wegen der Unberechenbarkeit ihres Auftretens besonders schwierig zu klären.

Um *eine* Erklärung dafür zu geben, warum bisher nur wir in der Lage waren, derartige Nekrosen zu sehen, muß wohl gesagt werden, daß es einiger Geduld bedarf, um solche Befunde zu Gesicht zu bekommen. Ein großer Teil der Tiere stirbt bereits vor Erreichen der kritischen Periode und von den länger Überlebenden entwickelt, wie erläutert, auch *nur ein Teil* die Nekrosen, so daß man oft sehr lange vergeblich auf positive Resultate wartet. Wir waren nur zufällig darauf gestoßen, bei einer verhältnismäßig großen Zahl von Experimenten. Ein weiterer Grund für den Mißerfolg einiger Voruntersucher liegt vielleicht auch in der unzweckmäßigen Temperatur des Versuchsraumes, da Mäuse ebenso kälte- wie hitzeempfindliche Tiere sind.

Folgende Entstehungsmöglichkeiten liegen nahe und müssen diskutiert werden:

1. Trophische (Mangel an hepatotropen Substanzen),
2. toxische,
3. infektiöse und infektiös-toxische,
4. hypoxämische.

Der Mangel an hepatotropen (BECKMANN) Substanzen spielt in letzter Zeit in der Diskussion um die Ätiologie von Lebernekrosen eine große Rolle.

Um so mehr läge natürlich der Gedanke nahe, daß es sich bei unseren Nekrosen um einen derartigen Mangelzustand handeln könnte. Vergleichen wir zunächst die histologischen Bilder nach Eiweißmangelernährung mit unseren Befunden, so stellen wir fest, daß unter entsprechenden Diätverhältnissen bei Ratten die Tendenz zur Ausbildung von Massennekrosen besteht (GYÖRGY und GOLDBLATT, HIMSWORTH und GLYNN, ABELL, BEVERIDGE und FISHER, WAHI, KETTLER u. a.). Es wurden aber auch — besonders in Randgebieten oder in Anfangsstadien — zonale Nekrosen, also zentrale oder intermediäre, seltener periphere (DOBBERSTEIN und HOCK, AHMAD und ATERMAN) beobachtet. Außer von KETTLER sind von keinem der erwähnten Untersucher Einzelnekrosen beschrieben. WAHI betont ausdrücklich die Abwesenheit von „hyalin bodies“. Stellen wir unsere Befunde dagegen, so finden wir als auffälligste Form des Hungerschadens zentrale Nekrosen und Einzelnekrosen, nur gelegentlich beginnende Massennekrosen.

Von HIMSWORTH und GLYNN wird auf die oben erläuterten Unterschiede bei der Abgrenzung der sog. „trophopathischen“ gegen die „toxipathischen“ Nekrosen großer Wert gelegt; d. h. sie betrachten die massive Nekrose als charakteristisch für eine sog. trophopathische Hepatitis und die zonale Nekrose als charakteristisch für die sog. toxipathische Hepatitis. Wir selbst können uns dieser Auffassung allerdings nicht anschließen.

Zusammenfassend müssen wir feststellen, daß zwar zwischen den Leberveränderungen bei Eiweißmangeldiät und absolutem Hungerzustand gewisse Unterschiede bestehen, die jedoch nur quantitativer

Art sind und durch deren morphologischen Vergleich eine andersartige Genese beider Läsionen nicht mit Sicherheit bewiesen werden kann, so sehr eine solche Betrachtungsweise unseren eigenen Anschauungen entgegenkommen würde.

Erfolgversprechender erscheint uns der Vergleich der *Latenzperioden*, die bis zum Entstehen der Nekrosen vergehen. Bei der Diätnekrose müssen die Tiere *im allgemeinen Wochen bis Monate* unter der Mangeldiät leben, bis die Nekrosen schlagartig entstehen. Lediglich bei DOBBERTSTEIN und HOCK, KETTLER und GOETTSCH sind bei einigen Tieren bereits nach wenigen Tagen Nekrosen entstanden. Unsere Nekrosen entwickeln sich nun schon frühestens nach 67 Std bzw. einer unserer schwersten Fälle sogar bei gleichzeitiger Methioninzufuhr nach 70 Std, die Einzelnekrosen noch früher. Außerdem waren die Nekrosen nach 3½-tägiger Hungerdauer ebenso häufig, wie nach längerem Fasten! Selbst wenn man berücksichtigt, daß es sich bei unseren Tieren um Mäuse und nicht um Ratten handelt und daß der Hungerstoffwechsel eine veränderte Situation darstellt, kann man aus dem angeführten Grund schließen, daß die Tiere beim *absoluten* Hungerzustand längst vor Eintreten eines spezifischen Eiweißmangels im obigen Sinne aus anderer Ursache verendeten. Schließlich können wir auch noch die von HIMSWORTH und GLYNN und HOCK und FINK gemachte Äußerung heranziehen, daß nämlich bei sehr schweren Hungerzuständen vermutlich durch Zerfall körpereigenen Eiweißes die entsprechenden lebensnotwendigen Aminosäuren freigesetzt werden.

Die einzige Möglichkeit, unsere Frage weiter zu klären, war die *prophylaktische Applikation einer hepatotropen Substanz*. Als solche injizierten wir *Methionin*, den meisten Tieren vom 1. Hungertage, einigen erst vom 2. oder 3. Tage an. Es muß hierbei erwogen werden, ob das Methionin seine Wirkung als Leberschutzstoff beim absoluten Hunger überhaupt entfalten kann, oder ob es in diesem Zustand nicht zum Zwecke der Energiegewinnung oder für andere Bedürfnisse des Organismus verwendet wird. Allerdings tritt ja bekanntlich selbst bis zum Hungertod ein eigentlicher Mangel an energieliefernden Substanzen nicht ein. So sinkt auch der Blutzuckerspiegel nicht wesentlich (WITSCH). Wir haben aber trotzdem auf Grund dieser Überlegungen bei einigen Tieren *hohe* Dosen angewendet, wobei uns die leberschädigende Wirkung von *Überdosierungen* von Cystin (EARLE und VIKTOR) oder Methionin (HELLER und KRAUSE) bekannt ist. *Die Nekrosen treten nun trotz prophylaktischer Methioninapplikation auf*. Dabei zeigten 3 verhungerte Mäuse, die mit Methionin an der Grenze der Überdosierung (30 mg/d) behandelt wurden, keine aus dem Rahmen fallenden Befunde. Wir möchten aus unseren Ergebnissen weder auf eine günstige noch auf eine ungünstige Beeinflussung der Nekrosen durch das Methionin schließen, denn ihr Auf-

treten ist ja ohnehin äußerst unberechenbar und außerdem die Zahl der behandelten Tiere zu klein, um in dieser Hinsicht ein endgültiges Urteil zu fällen. Sicher ist nur, und darauf kommt es an, daß die Leberveränderungen des absoluten Hungers einschließlich der Nekrosen durch die prophylaktische Applikation von Methionin nicht verhindert werden können.

Eine *bakterielle* Ätiologie unserer Nekrosen können wir auf Grund der bakteriologischen Untersuchungen ausschließen. Die nur im Hungerzustand gefundenen Colibakterien stehen in keinem Zusammenhang mit den Nekrosen. Sie finden sich in Lebern mit und ohne Parenchymuntergängen, andererseits sahen wir davon befallene Lebern ohne jeglichen bakteriologischen Befund. Wir müssen annehmen, daß die Colibakterien unter den Bedingungen des Hungers in das Gallenwegsystem und in die Leber ascendieren, ohne dabei pathogen zu werden. Von FICKER wurde dieser Vorgang im Hungerzustand bei verschiedenen Tieren nachgewiesen; außerdem konnte er Coli auch im Blut und in anderen Organen von Hungertieren finden, jedoch bevorzugt, wenn auch nicht immer, in der Leber. Man könnte also einwenden, es komme bei Hungertieren zu einer Colisepsis und die Lebernekrosen seien Folge einer Toxinwirkung; das um so mehr, als APITZ mit Colifiltraten Nekrosen in der Kaninchenleber erzeugen konnte. Diesen Einwand haben wir durch unsere Versuche mit massiver parenteraler Einverleibung von Colibakterien und anschließender 24- bzw. 48stündiger Nahrungskarenz an Mäusen entkräftet. Es hat sich gezeigt, daß Colibakterien offenbar apathogen für diese Tiere sind, auch bei gleichzeitig bestehendem Hungerzustand.

Eine *infektiös-toxische* Genese unserer Nekrosen durch Erkrankung von Lunge, Darm o. a. haben wir durch die entsprechenden Untersuchungen ausgeschlossen.

Die *hypoxämische* Entstehungsmöglichkeit als Folge von Kreislaufstörungen muß ebenfalls erörtert werden, zumal da in mancher Hinsicht auffallende Ähnlichkeiten zwischen den von ALTMANN beschriebenen durch Hypoxämie erzeugten Veränderungen und unseren bestehen, vor allem jedoch hinsichtlich der Nekrosen. Man könnte ursächlich an eine kardiale Dekompensation denken, einen Kollaps (BÜCHNER, MEESSEN, ALTMANN) anschuldigen oder aber einen örtlichen Sauerstoffmangel als Folge der enormen Entlastungshyperämie der Leber annehmen, die sich im Gefolge der Hungeratrophie einstellt. Allerdings boten unsere Lebern nicht das Bild der Stauungsleber. Abgesehen davon können wir eine hypoxämische Genese leicht ausschließen, da, wie wir aus den Untersuchungen von ROSIN und unseren eigenen (SCHLICHT) wissen, *Mäuse selbst bei den extremsten Graden des Sauerstoffmangels mit ebenfalls zusätzlichen hochgradigen Kreislaufstörungen nie mit Nekrosen reagieren*. Wir

legen auf diese Feststellung großen Wert. Mit ihr entfällt auch die Frage, ob Mäuse vielleicht für Stoffwechselversuche wegen zu hoher Empfindlichkeit gar nicht geeignet seien. Eine Oxyachrestie (s. bei ALTMANN) kann demnach ebenfalls nicht vorliegen.

Wir glauben nun, die von uns beim absoluten Hunger gefundenen Nekrosen am zwanglosesten in die der *Leberschäden bei Zerfall körpereigenen Gewebes einreihen* zu können. Der unter Umständen leberschädigenden Wirkung dieser Zustände hat KETTLER in den „Ergebnissen der allgemeinen Pathologie“ (Bd. 37) ein Kapitel gewidmet (Lit. s. dort). Es fällt auf, daß die unter solchen Bedingungen entstehenden Leberschädigungen offensichtlich im Verlaufe einer Heteroproteinämie (genauer Polypeptidämie oder Paraproteinämie) im Sinne RANDEPATH entstehen, allerdings nicht als obligate Folge. Auch die nach RANDEPATH für die Polypeptidämie oder Paraproteinämie kennzeichnenden, ebenfalls nicht obligaten Nierenveränderungen können bei den meisten oben erwähnten Zuständen aus der Literatur entnommen werden.

Daß beim Hungerzustand ein zunehmender Zerfall körpereigenen Eiweißes einsetzt, ist schon lange bekannt (C. VOIT, RUBNER, E. VOIT, SCHULZ, MORGULIS, WITSCH, LÖWY, ELIAS und TAUBENHAUS, SZÖRENYI u. a.); ebenso bekannt ist der damit im Zusammenhang stehende, oft zu beobachtende prämortale Rest-N-Anstieg. Von SCHULZ und TIGERSTEDT wurde erstmalig vermutet, daß der Vorgang der Eiweißeinschmelzung durch eine Autointoxikation ausgelöst würde, während wir allerdings heute annehmen müssen, daß der pathologische Eiweißzerfall selbst eine Intoxikation darstellt. JOBBING und PETERSEN nahmen an, daß der Hungertod durch eine Vergiftung mit Eiweißspaltprodukten verursacht würde und zwar auf Grund einer Abnahme des Antitrypsintiters. WITSCH lehnt eine Intoxikation als Folge des gesteigerten Eiweißzerfalls ab, weil keine Leberschädigung vorhanden sei; dieser Einwand wird jetzt durch unsere Ergebnisse entkräftet. Immerhin erwägt sie das Vorhandensein niedrig molekularer Eiweißkörper in der Leber beim Hunger. KETTLER hat erst kürzlich die *hyalintropfige Ablagerung beim absoluten Hunger* in Leber und Niere näher untersucht und sie als Folge einer Heteroproteinämie (speziell Poikiloproteinämie) gedeutet. Ob es nun dieselben Substanzen sind, welche beim absoluten Hunger die Eiweißspeicherung ausmachen und andererseits die Nekrose verursachen, ob also die Nekrosen nur eine graduelle Steigerung der Speicherung, oder ob sie eine selbständige Veränderung darstellen, wissen wir nicht. Immerhin findet sich die hyalintropfige Eiweißablagerung, wenn auch sehr oft diffus, so doch bevorzugt peripher, die Nekrosen dagegen zentral, beide Veränderungen aber meistens im selben Leberabschnitt; fast immer sieht man Reste der Eiweißtropfen in den Nekrosen.

Wir sehen als Ursache nicht nur für die hyalinen Tropfen, sondern auch für die uns hier vor allem interessierenden Nekrosen den gesteigerten Eiweißstoffwechsel des Organismus an, bei welchem offensichtlich toxisch wirkende Substanzen entstehen. Eine solche Stoffwechsellaage muß vor allem die Leber auf Grund ihrer Stellung als zentrales Stoffwechselorgan berühren. Für diese Auffassung sprechen auch die Befunde von LAUBENDER, WITSCH, LÖWY, ELIAS und TAUBENHAUS und SIBATANI, welche die Folgen eines gesteigerten

gerten Eiweißstoffwechsels in der Hungerleber in Form eines Rest-N-Anstieges bzw. Gesamt-N-Anstieges fanden; SIBATANI stellte papierchromatographisch eine Vermehrung der freien Aminosäuren fest. Besonders wichtig ist der Befund vermehrter Albumosen und Peptone in der Hungerleber (LAUBENDER). Gerade die Giftigkeit solcher Substanzen ist ja bekannt.

Man muß also die von uns im Hungerzustand beobachteten Lebernekrosen als Folge einer Heteroproteinämie im Sinne RANDERATHS ansehen, wobei allerdings zu betonen ist, daß es sich nicht um einen *obligaten* Folgezustand handelt.

Bei alledem wollen wir die *zusätzliche* Bedeutung anderer pathogenetischer Faktoren wie z. B. von Kreislaufstörungen oder Permeabilitätssteigerungen (allerdings morphologisch nicht faßbar), für das Zustandekommen der diskutierten Leberschäden durchaus nicht ablehnen. Wir müssen solche Faktoren schon deshalb annehmen, weil die Nekrosen durchaus nicht regelmäßig, sondern relativ selten auftreten. Der ursächliche und wesentliche Faktor ist aber nach unserer Auffassung der gesteigerte Eiweißstoffwechsel und Eiweißzerfall des Gesamtorganismus in Endstadien, welcher zum Bilde einer Intoxikation führt.

Summary

Report on the changes in the liver of 222 absolutely starving mice and 27 controls. In the last stages (after 67 hours at the earliest) central necrosis of the lobules and now and then beginning massive necrosis appeared. Besides this single necrosis and hyaline bodies was frequently observed.

Necrosis could not be prevented by prophylactic application of methionine.

A bacterial genesis was excluded. Hypoxaemia is not of importance.

The increased protein metabolism and proteolysis with formation of toxic substances occurring in the terminal stages is considered as the causative factor.

The connection of the findings with heteroproteinaemia is stressed.

Literatur

ABELL, M. R., and J. M. R. BEVERIDGE: The production of acute massive hepatic necrosis in rats by dietary means. *Canad. J. Res., Sect. E* **27**, 316 (1949). — ABELL, M. R., J. M. R. BEVERIDGE and J. H. FISHER: Hepatic necrosis induced by dietary means. *Arch. of Path.* **50**, 1 (1950). — AHMAD, N. D., u. K. ATERMAN: Liver function and hepatic necrosis due to deficient diet. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **222**, 273 (1954). — ALTMANN, H. W.: Über die Leberveränderungen beim allgemeinen Sauerstoffmangel. *Frankf. Z. Path.* **60**, 376 (1949). — Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/1, S. 419—612. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer

1955. — APITZ, K.: Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. *Virchows Arch.* **293**, 1 (1934). — AXENFELD, H., u. K. BRASS: Klinische und biotische Untersuchungen über den sog. Ikterus catarrhalis. *Frankf. Z. Path.* **57**, 147 (1943). — BECKMANN, K.: Die Bedeutung der lipotropen Substanzen für die Therapie der Leberkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 46. — Krankheiten der Leber und Gallenwege. In: *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. III/2, 4. Aufl. S. 947 u. 968. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — BERG, W.: Über den mikroskopischen Nachweis der Eiweißspeicherung in der Leber. *Biochem. Z.* **61**, 428 (1914). — BÜCHNER, F.: Die pathogenetische Wirkung des allgemeinen Sauerstoffmangels, insbesondere bei der Höhenkrankheit und dem Höhentode. *Klin. Wschr.* **1942**, 721. — CESA-BIANCHI, D.: Leber- und Nierenzellen während der Verhungierung. *Frankf. Z. Path.* **3**, 723 (1909). — DOBBERSTEIN, J., u. A. HOCK: Über den biologischen Ergänzungswert verschiedener Nahrungsproteine. V. Mitt. Pathologisch anatomische Befunde bei cystinarm ernährten Ratten. *Z. physiol. Chem.* **280**, 21 (1944). — EARLE, D. P., and J. VIKTOR: Cirrhosis of the liver caused by excess dietary cystine. *J. of Exper. Med.* **73**, 161 (1941). — The effect of various diets on the liver damage. *J. of Exper. Med.* **75**, 179 (1942). — ELIAS, H., u. M. TAUBENHAUS: Zur Lehre des Stoffwechsels bei Unterdruck. *Z. exper. Med.* **69**, 529 (1930). — FAWCETT, D. W.: Observations on the cytology and electron microscopy of hepatic cells. *J. Nat. Canc. Inst.* **15**, 1475 (1955). — FICKER, M.: Über den Einfluß des Hungers auf die Bakteriendurchlässigkeit des Intestinaltractus. *Arch. f. Hyg.* **54**, 354 (1905). — GLYNN, L. W., and H. P. HIMSWORTH: Massive acute necrosis of the liver, its significance and experimental production. *J. Path. a. Bacter.* **56**, 297 (1944). — GOERTSCH, M.: Dietary methods for production of necrotic liver degeneration. *Ann. New York Acad. Sci.* **57**, 893 (1954). — GÜLZOW, M.: Hunger und Hungeroedem. Tierexperimentelle Untersuchungen über Organgewichte. *Virchows Arch.* **316**, 187 (1949). — GYÖRGY, P.: Experimental hepatic injury. *Amer. J. Clin. Path.* **14**, 67 (1944). — GYÖRGY, P., and H. GOLDBLATT: Hepatic injury on a nutritional basis in rats. *J. of Exper. Med.* **70**, 185 (1939). — HELLER, L., u. I. KRAUSE: Zur Frage der Leberschädigung durch Überdosierung von Methionin. *Klin. Wschr.* **1951**, 675. — HETT, J.: Die Einwirkung erhöhter Außentemperatur auf die Leber der Haus-Maus. *Virchows Arch.* **248**, 101 (1924). — HIMSWORTH, H. P.: Discussion on the influence of nutritional factors in liver disease. *Proc. Roy. Soc. Med.* **38**, 101 (1944/45). — HIMSWORTH, H. P., and L. E. GLYNN: Massive hepatic necrosis and diffuse hepatic fibrosis. (Acute yellow atrophy and portal cirrhosis); Their production by means of diet. *Clin. Sci.* **5**, 93 (1944). — Toxipathic and trophopathic Hepatitis. *Lancet* **1944** I, 457. — HOCK, A., u. H. FINK: Bedingungen für eine durch l-Cystin zu verhütende Leberschädigung bei Ratten. *Z. Naturforsch.* **2b**, 203 (1947). — JACOBY, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens. *Roux' Arch.* **106**, 124 (1925). — Die Zellkergröße beim Menschen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **38**, 161 (1935). — JOBLING, J. W., u. W. PETERSEN: Serum antitrypsin during inanition. *Z. Immun.-forsch., I Orig.* **24**, 219 (1915). — KALK, H., u. F. BÜCHNER: Das biotische Bild der Hepatitis epidemica (laparoskopische und histologische Befunde). *Klin. Wschr.* **1947**, 874. — KETTLER, H. L.: Über die vacuolige Degeneration der Leberzellen. *Virchows Arch.* **315**, 587 (1948). — Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen. *Virchows Arch.* **316**, 525 (1949). — Die Bedeutung pathologisch-anatomischer Befunde bei Eiweißmangelernährung im Tierversuch. *Z. inn. Med.* **1949**, 167. — Parenchimschädigungen der Leber. *Erg. Path.* **1954**, 1. — Zur Morphologie der Poikiloproteinämie. *Verh. dtsch. path. Ges.* **39**, 178 (1956). — Über die Bedeutung morphologischer Nieren- und Leberveränderungen bei Heteroproteinämie. *Z. inn. Med.* **1955**, 704. —

LACAROVICH-HREBELJANOVICH, M. v. C.: Über die histologischen Veränderungen in der Leber der hungernden Ratte. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **180**, 690 (1935). — LAGERSTEDT, S.: Galloxyanine staining as a specific method for production of protein inclusions in liver cells. Acta anat. (Basel) **2**, 121 (1947). — Cytological studies on the protein metabolism of the liver in rat. Acta anat. (Basel) **7**, Suppl. 9 (1949). — LAUBENDER, W.: Über den Stoffwechsel im luftverdünnten Raum. II. Mitt. Verhalten von Blut und Leber. Biochem. Z. **165**, 427 (1925). — LEUPOLD, E.: Organschädigung durch organeigene Abbaustoffe. Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 250 (1934). — Organabbau und seine organspezifische Wirkung. Z. exper. Med. **95**, 235 (1935). — LÖWY, A.: Über das Verhalten der Leber unter Luftverdünnung. Biochem. Z. **185**, 287 (1927). — LUKJANOFF: Zit. nach TRAINA s. u. — MÖNKEBERG, J. G.: Atrophie und Aplasie. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Abt. 1, S. 409. Leipzig: S. Hirzel 1915. — MORGURGO, B.: Über den physiologischen Zellenbildungsprozeß während der akuten Inanition des Organismus. Beitr. path. Anat. **4**, 313 (1889). — MÜLLER, H. G.: Die Entwicklung der Kerngrößenverhältnisse in der Leber der weißen Maus. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **41**, 296 (1937). — MÜNZER, F. T.: Über die Zweikernigkeit der Leberzellen. Arch. mikrosk. Anat. **98**, 249 (1923). — Experimentelle Studien über die Zweikernigkeit der Leberzellen. Arch. mikrosk. Anat. **104**, 138 (1925). — MEESSEN, H.: Über Coronarinsuffizienz nach Histaminocollaps und nach orthostatischem Collaps. Beitr. path. Anat. **99**, 329 (1937). — Experimentelle Untersuchungen zum Collapsproblem. Beitr. path. Anat. **102**, 191 (1939). — MORGULIS, S.: Hunger und Unterernährung. Berlin: Springer 1923. — OCHOTIN: Zit. nach TRAINA s. u. — OKUNEFF, N.: Studien über Zellveränderungen im Hungerzustand. Arch. mikrosk. Anat. **97**, 187 (1923). — RANDEKATH, E.: Über die Morphologie der Paraproteinosen. Verh. dtsch. path. Ges. **32**, 27, 1948 (1950). — RÖSSLE, R.: Über die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — ROSIN, A.: Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. Beitr. path. Anat. **76**, 152 (1926). — RUBNER, M.: Über die Eiweißzersetzung beim hungernden Pflanzenfresser. Z. Biol. **17**, 214 (1881). — SCHLICHT, I.: Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der Leberverfettung bei Hunger und Sauerstoffmangel. Virchows Arch. **326**, 568 (1955). — SCHULZ, FR.: Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. IV. Mitt. Betrachtungen über die vorstehenden Mitteilungen. Pflügers Arch. **114**, 462 (1906). — SIBATANI: Zit. nach KETTLER: Z. inn. Med. **1955**, 704. — SIEGMUND, H.: Veränderungen der Leber beim Ikterus epidemicus. Virchows Arch. **311**, 180 (1944). — STATKEWITSCH, P.: Über Veränderungen des Muskel- und Drüsengewebes sowie der Herzganglien beim Hunger. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **33**, 415 (1894). — STÜBEL, H.: Die Wirkung des Adrenalins auf das in der Leber gespeicherte Eiweiß. Pflügers Arch. **185**, 74 (1920). — SZANTO, B., u. H. POPPER: Basophile cytoplasmatic material (pentose nucleic acid) distribution in normal and abnormal human liver. Arch. of Path. **51**, 409 (1951). — SZÖRENYI, E.: Deutung und Folgen der Veränderung in der Körperzusammensetzung kleiner, an Hunger oder Unterernährung verendeter Tiere. Biochem. Z. **182**, 350 (1927). — TIGERSTEDT, R.: Physiologie des Stoffwechsels. In NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 1, S. 379. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1909. — TRAINA, R.: Über das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei chronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen. Beitr. path. Anat. **35**, 1 (1904). — VOIT, C.: Über die Verschiedenheiten der Eiweißzersetzung beim Hunger. Z. Biol. **2**, 307 (1866). — VOIT, E.: Die Bedeutung des Körperfettes für die Eiweißzersetzung des hungernden Tieres. Z. Biol. **41**, F IV, 23, 502 (1901). — Voss, H.: Die Kerngrößenverhältnisse in der Leber

der weißen Maus. Z. Zellforsch. **7**, 187 (1928). — WAHL, P.: Diet and cirrhosis of the liver. Arch. of Path. **47**, 119 (1949). — WARASI, W.: Über die trübe Schwellung. Frankf. Z. Path. **37**, 102 (1929). — WEGELIN, C.: Die hyalintropfige Degeneration der Leberzellen. Verh. dtsh. path. Ges. **18**, 274 (1921). — WILLIAMS, W. L.: Cytoplasmic changes in hepatic parenchym of mice during starvation and carbon-tetrachlorid induced injury. Anat. Rec. **111**, 629 (1951). — WITSCH, K.: Untersuchungen über die Organveränderungen und das Stoffwechselgeschehen im Hungerzustand. Pflügers Arch. **211**, 185 (1926).

Dr. IRMGARD SCHLICHT, Berlin NW 7, Schumannstr. 20/21,
II. Med. Klinik der Charité
