

Aus dem Pathologisch-Bakteriologisch-Serologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. BÖHMIG)  
und der Chirurgischen Klinik (Chefarzt: Dozent Dr. SPOHN)  
der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe

## Der Einfluß akuter kreislaufbedingter Nekrosen auf die Transaminasen

Von

**HANS-JÖRG BÖHMIG, HANS-DIETER HIERSCHE und RENATO DE ROSA**

Mit 4 Textabbildungen

(*Ein eingegangen am 8. Juni 1961*)

Eine Methode, die zur Erkennung des akuten Herzinfarktes in den letzten Jahren Bedeutung erlangt hat, ist die Bestimmung der Serumtransaminasen. Mit ihrer Hilfe wird auch in Fällen mit fehlenden oder unsicheren EKG-Veränderungen eine Diagnosestellung ermöglicht. Gleiches gilt für die Diagnostik der akuten Lebererkrankungen, insbesondere der Virushepatitis. Da einer klinischen Differentialdiagnose zwischen den beiden Erkrankungen — akuter Coronarinfarkt und akute Lebererkrankung — kaum Bedeutung zukommt, wird, nach Stellen der klinischen Verdachtsdiagnose, der Anstieg der Serumtransaminasen als weitgehend spezifisch angesehen. Ursache des Fermentanstiegs im Serum ist die Schädigung von Parenchym im Herzen bzw. in der Leber, wobei über den Mechanismus der Fermentabgabe ins Blut verschiedene Ansichten bestehen (Literatur bei RICHTERICH). Es ist nun bekannt, daß bei akuten Herzinfarkten in der Leber herdförmige Nekrosen in großer Zahl auftreten können. Allerdings werden diese Nekrosen keineswegs nur beim Coronarinfarkt, sondern auch bei akuter Leberstauung oder länger dauerndem Kreislaufkollaps aus anderer Ursache beobachtet, z. B. nach Lungenarterienembolie oder akutem Rechtsherzversagen (Literatur bei KETTLER 1950; ELLENBERG und OSSERMANN 1951). Damit ergibt sich eine wichtige Fragestellung: Erzeugen diese kreislaufbedingten Lebernekrosen einen Transaminasenanstieg im Blut und können sie daher die Höhe des Fermentspiegels beim Herzinfarkt beeinflussen, vor allem aber, können sie bei akutem Herzversagen aus anderer Ursache auf diese Weise zur Fehldiagnose Herzinfarkt verleiten? Dabei ist noch hervorzuheben, daß sich die meisten Kliniken auf die Bestimmung der SGOT beschränken. Erst kürzlich erschienene Mitteilungen deutscher (KLAUS und ZEH 1961) und amerikanischer Autoren (KILLIP und PAYNE 1960) unterstützen durch Beobachtung von vereinzelten derartigen Fällen die Berechtigung unserer zunächst theoretischen Fragestellung.

Es ist notwendig, daß die akuten kreislaufbedingten Lebernekrosen von den sog. zentralen Läppchennekrosen unterschieden werden (KETTLER 1949). Während diese, zirkulär um die Zentralvenen angeordnet, venöse Capillareinheiten betreffen, sind jene häufig zentral sektorförmig oder intermediär im Läppchen gelegen und betreffen Teile arterieller Capillareinheiten (RAPPAPORT 1954, 1960; s. auch weiter unten!). KETTLER hat sie als Gruppennekrosen bezeichnet. Die unterschiedliche Verteilung der Nekrosen beruht auf einer unterschiedlichen Pathogenese: Akuter

Schock und schwere akute Leberstauung von genügender Dauer (um 24 Std) führen zu einer Schädigung arterieller Capillareinheiten und somit zu Gruppennekrosen. Dabei scheint eine aktive Capillarreaktion eine Rolle zu spielen (siehe unten!). Chronische Hypoxie (Anämie, chronische Blutstauung) und Intoxikation führen zu einer Schädigung venöser Capillareinheiten und somit zu zentralen Läppchennekrosen. Zwischen beiden Formen bestehen Übergänge.

Wir möchten noch hervorheben, daß wir im Sektionsgut der letzten Jahre im Rahmen verschiedenartiger Erkrankungen (Herzinfarkt, Mitralstenose, post-operatives Kreislaufversagen u. a.) akute kreislaufbedingte Nekrosen angetroffen haben, wobei in jedem Fall ein länger dauernder Kreislaufschock oder eine länger dauernde akute Leberstauung nachzuweisen waren. Aus Platzmangel kann jedoch auf diese Fälle im einzelnen nicht eingegangen werden.

Wir wollen im Tierexperiment untersuchen, ob derartige Nekrosen zu einem Anstieg der Transaminasen im Blut führen können. Als Methode zu ihrer Erzeugung wählten wir die experimentelle Lebervenensperre beim Kaninchen, welche KETTLER an einer großen Zahl von Tieren angewandt hat. Sie hat im Gegensatz zum experimentellen Schock den Vorteil, daß die Nekrosen frühzeitig und ziemlich regelmäßig eintreten und gegenüber den Veränderungen in anderen Organen ganz im Vordergrund stehen.

### Methodik

Es kamen 56 gesunde Kaninchen mit einem Gewicht von 2—3 kg zum Versuch. Unter streng aseptischen Bedingungen, in Äthernarkose, wurde das Abdomen durch einen etwa 5 cm langen Oberbauchmedianschnitt eröffnet, die knapp unter dem Zwerchfell in die untere Hohlvene einmündenden Lebervenen dargestellt, mittels einer feinen Moskitoklemme abgeklemmt und das Abdomen wieder verschlossen. Die Operation dauert bei einiger Übung etwa 5 min. Durch diesen Eingriff wird der Blutabstrom aus den oberen Leberlappen (Lob. dext. med., Lob. sin. med. u. lat.) gesperrt, während er aus dem Lobus caudatus (Lob. dext. lat. u. Proc. caudatus) über eine stromaufwärts in die Cava einmündende Vene weiter ungestört erfolgen kann. Im Lobus caudatus steht daher ein günstiges Vergleichsobjekt zur Verfügung (KETTLER). Da die angelegte Klemme mehrere Zentimeter über das Abdomen vorragt, mußten die Tiere über die Dauer des Versuchs auf dem Operationstisch aufgeschnallt bleiben. Falls sie nicht vorher schon getötet wurden, wurde die Klemme 3 Std belassen und konnte dann mittels eines einzigen Handgriffs entfernt werden, ohne daß wir einen Zwischenfall beobachteten. Sofort nach Anlegen der Klemme kamen die Tiere in einen leichten Schockzustand mit beschleunigter Atmung, aus dem sie sich nach Minuten bis spätestens  $\frac{1}{2}$  Std wieder erholten. Sie wurden dann zusehends munterer. Neun von 56 Tieren verstarben vorzeitig, sieben während und zwei einige Zeit nach der Operation infolge innerer Verblutung. Bei Kaninchen 5 fand sich schon bei Bestimmung der Transaminasenormalwerte eine deutlich pathologische SGOT von 118 E. Es wurde daher aus der Versuchsreihe herausgenommen. Die verbliebenen 46 Tiere sind in 5 Gruppen mit jeweils verschiedener Überlebenszeit eingeteilt. Das sind: 1 Std (11 Tiere), 2 Std (10 Tiere),  $3\frac{1}{2}$  Std (9 Tiere), 8 Std (8 Tiere) und 16 Std (8 Tiere). In jeder Gruppe befinden sich zwei Kontrolltiere, bei welchen die Operation mit genauer Darstellung der Lebervenen durchgeführt wurde, ohne daß wir dann die Klemme anlegten. Diese Tiere blieben gleichfalls bis zu ihrer Tötung am Operationstisch festgeschnallt. Da wir, wie erwähnt, die Klemme 3 Std beließen, überlebten die Tiere der 3. bis 5. Gruppe das Öffnen der Lebervenensperre. Bei etwa jedem zweiten Tier wurden einen Tag oder mehrere Stunden vor der Operation  $3 \text{ cm}^3$  Blut aus der Ohrvene zur Bestimmung der Transaminasenormalwerte entnommen. Die Tötung erfolgte durch Nackenschlag. Der Brustkorb wurde sofort eröffnet und  $3 \text{ cm}^3$  Blut aus dem noch kräftig schlagenden rechten Ventrikel aufgezogen. Die Blutentnahme diente wieder der Bestimmung der Serumtransaminasen. Die Fermentbestimmungen wurden im Medizinisch-Diagnostischen Institut Dr. HELMUT KILCHLING in Freiburg i. Br. durchgeführt. Leber und Herz wurden anschließend in verdünnte Formalin-

lösung eingelegt. Aus den gestauten oberen Leberlappen (OL) kamen jeweils vier, aus dem Lobus caudatus (LC) kam ein großes Gewebsstück zur histologischen Untersuchung (HE und HS), des weiteren auch Herzmuskel.

### Befundbesprechung

Dreierlei morphologische Veränderungen werden in der Leber im Gefolge einer experimentellen Lebervenensperre beobachtet: Einzelzellnekrosen, vacuolige Degeneration und herdförmige Nekrosen. Ihr Vorkommen, zugleich ihre quantitative Ausprägung, sind in der Tabelle dargestellt. Wir untersuchen zunächst die Bedeutung der *Einzelzellnekrosen* (EN).

KETTLER unterscheidet drei Typen: dunkle, helle und sog. akute toxische EN. Die dunklen EN sind Ausdruck physiologischer Abnutzung (KETTLER), die hellen dagegen treten so selten in Erscheinung, daß sie vernachlässigt werden können. Wir haben sie nur in einem Fall in ganz geringer Zahl gesehen. Wenn daher in der Folge von EN die Rede ist, sind stets die sog. akuten toxischen EN gemeint. Das sind disseminiert zugrunde gehende Zellen, deren Cytoplasma meist einen bis zahlreiche Leukocyten enthält. In allen fünf Versuchsgruppen werden sie beobachtet, sowohl in den OL, als auch im LC und mitunter in großer Zahl (s. Tabelle). Nach KETTLER entstehen sie durch Einwirkung toxischer Substanzen, welche nach kurzer, sehr akuter Blutstauung im Pfortaderquellgebiet gebildet werden und mit dem Pfortaderblut in die Leber gelangen. Da bei angelegter Klemme der Blutstrom in den OL unterbrochen ist, können sie sich zu dieser Zeit nur im LC ausbilden, während sie nach Öffnen der Klemme und Wiedereinsetzen der Durchblutung auch in den OL auftreten. Der Autor festigt diese Ansicht noch durch andersartige Versuchsanordnungen (KETTLER). Unsere Ergebnisse scheinen dem aufs erste zu widersprechen, da wir in 10 von 17 Fällen der ersten beiden Gruppen EN auch in den OL gesehen haben (s. Tabelle). Dieser Widerspruch findet jedoch eine Erklärung. Während der Operation ist es nicht möglich, zu entscheiden, ob durch die Klemme eine vollkommene oder nur eine partielle Abflußbehinderung geschaffen wurde. Da nämlich die Lebervenen teilweise in Lebergewebe eingebettet sind, muß mit großer Vorsicht vorgegangen werden, um nicht eine Verletzung desselben und dadurch eine Blutung zu erzeugen. Tatsächlich ist der Versuch auch in einigen Fällen mißglückt, so daß weder morphologische Veränderungen noch ein Transaminaseanstieg erzielt wurden (57, 39, 27, 28, 24). Für die Fälle, in welchen in den ersten beiden Stunden EN in den OL zur Entstehung gelangten, muß man annehmen, daß es wohl zu einer Blutstauung von Leber und Pfortaderquellgebiet kam und damit zur Entstehung toxischer Substanzen, der Blutstrom in den OL aber nicht völlig unterbrochen war, so daß sie mit dem Pfortaderblut zur Einwirkung gelangen konnten. Damit stimmt überein, daß EN in allen Fällen der ersten beiden Versuchsgruppen in den OL angetroffen werden, in welchen ein fehlender Anstieg der Transaminasen als Zeichen zu werten ist, daß die Stauung relativ geringfügig war. Dagegen sind sie in den neun transaminasepositiven Fällen in den OL nur dreimal in geringerer Zahl vorhanden.

Auch eine *vacuolige Degeneration* (VD) verschiedener Ausdehnung besteht in einem Teil unserer Fälle (s. Tabelle). KETTLER hat ihre Entstehung bei experimenteller Lebervenensperre frühestens nach 40—75 min beobachtet. Nach seiner

## Tabelle

Gruppe		Morphologische Veränderungen						Transaminasewerte							
		Overlappen			Lobus caudatus			Leerwert			Versuchswert				
		EN	VD	GN	EN	VD	GN	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT	SGPT			
1	Transaminase positiv	42 45 46 53 54	++ - ++ - ++	- + - ++ ++	- - - - -	+++ - - - -	- - - - -	40 60 58 118 89	36 21 21 115 74	150 74 59 35 28	74 59 35 28 72				
	Transaminase negativ	43 44 47 57	++ ++ ++ -	- - - -	- - - -	++ + -	- - -	37 71 60 47	29 47 29 32	40 68 66 36	18 47 28 25				
	Test	... ... 35 51	... ... + -	... - - -	... - - -	...	- - - -	39 39 29 33	37 37 29 33	26 26 39					
	Transaminase positiv	36 40 41 56	++ - - ++	+++ +++ +++ -	- ++ ++ -	+++ +++ +++ -	- - - -	215 260 155 84	72 62 65 46	72 62 65 46					
	Transaminase negativ	37 38 39 50	+++ +++ - ++	- - - -	- - - -	- - - +	- - - +	32 29 41 32	29 29 34 29	47 45 45 32	23 33 18 39				
2	Transaminase positiv	48 49	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	41 32 32 29	34 42 42 41	26 39 42 26			
	Transaminase negativ	33 34 35 36	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	55 33 33 55	33 35 20 20	326 82 128 52	255 54 62 36				
	Test	... ... 48 49	... ... -	... - -	... - -	...	- - -	- -	- -	40 45 40 59	23 33 33 29	23 33 33 29			
	Transaminase positiv	6 26 29 30 31	++++ +++ +++ +++ +++	+++ +++ +++ +++ +++	+++ +++ +++ +++ +++	+++ +++ +++ +++ +++	+++ +++ +++ +++ +++	+	+	33 33 20 20 140	326 82 128 52 43	255 54 62 36 43			
3	Transaminase negativ	27 28	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- -	- -	40 45 40	23 33 45	23 33 33		
	Test	... ... 33 34	... ... -	... - -	... - -	...	- - -	- -	- -	- -	59 36 36	29 36 21	29 36 21		

4	Transaminase positiv .	14	220	62	172
		15	185	52	105
	Transaminase negativ .	17	239	121	121
	Test . . . . .	19	154	139	139
	Transaminase positiv .	23	37	24	57
	Test . . . . .	24			
5	Transaminase negativ .	20	82	32	28
	Test . . . . .	32	60	41	44
	Transaminase positiv .	4	74	26	12
	Test . . . . .	7	30	41	44
	Transaminase positiv .	10	27	26	23
	Test . . . . .	11	27	26	23
	Transaminase positiv .	12	27	26	23
	Test . . . . .	13	27	26	23
	Transaminase positiv .	13	27	26	23
	Test . . . . .	21	27	26	23
	Transaminase positiv .	22	27	26	23
	Test . . . . .	22	27	26	23

Darstellung erreicht sie nach  $2\frac{1}{2}$ —4 Std flächenhafte Ausdehnung und bildet sich bei noch länger fortgesetzter Stauung teilweise wieder zurück, während gleichzeitig Nekrosen auftreten (frühestens nach 8 Std). Bei vorzeitiger Lösung der Lebervenensperre nach  $2\frac{1}{2}$ —4 Std tritt zunächst eine deutliche Abgrenzung der vacuolisierten Abschnitte und danach rascher und vollständiger Übergang in Nekrose ein (frühestens nach 45—90 min). Die Ursache der VD sieht genannter Autor in einer im Gefolge einer schweren und akuten Stauung eintretenden Capillarreaktion im Sinne einer Prästase mit Permeabilitätssteigerung und Austritt von Plasma, welches in die Zellen eindringt und zur Vacuolengbildung führt. Ein genügender Plasmanachschub ist demnach Voraussetzung für die Vacuolengbildung. Einem Sauerstoffmangel legt KETTLER keine wesentliche Bedeutung bei und weist darauf hin, daß ein gewisses Sauerstoffminimum sogar vorhanden sein muß. Die Vacuolengbildung ist reversibel, hält die Prästase jedoch weiter an, kommt es zum Zelltod — die vacuolisierten Bezirke gehen in Nekrose über (KETTLER). Uns interessiert besonders die Frage, ob tatsächlich Vacuoleng und herdförmige Nekrosen einem gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus entspringen und nur verschiedene Grade einer Schädigung darstellen.

Die VD wird besonders bei Zuständen allgemeiner Hypox-

ämie beobachtet (MÜLLER und ROTTER, HESSE) und kann auch experimentell durch Erzeugung einer solchen erzielt werden (PICHOTKA, ALTMANN). Für den Fall der VD der Leber nach experimenteller Lebervenensperre lehnt KETTLER mit Recht die ursächliche Bedeutung einer allgemeinen Hypoxie ab, weil eine solche nicht besteht, wie schon auf Grund fehlender Veränderungen im LC gezeigt werden kann. Für 54, 40 und 6, bei welchen geringe Vacuolenbildung auch im LC aufgetreten ist, nehmen wir an, daß es durch die Klemme zu einer Stauung auch des LC gekommen ist, wie dies auch KETTLER bei einigen seiner Fälle beobachtet hat. In gleicher Weise lehnt er aber auch die Bedeutung einer lokalen Hypoxie ab und versucht, dies mit der Tatsache zu untermauern, daß sich nach Unterbindung der A. hepatica, also Erzeugung eines schwersten akuten Sauerstoffmangels, keine Vacuolen bilden. Dieser Schluß ist jedoch nicht berechtigt, weil verschiedene Grade einer Hypoxie verschiedene Veränderungen an der Zelle bewirken können, wie BECKER in experimentellen Untersuchungen gezeigt hat. BASSI und BERNELLI fanden eine deutlich herabgesetzte Sauerstoffatmung der vacuolig degenerierten Zellen und eine Verminderung der energiereichen Phosphatverbindungen. Es fragt sich nun, ob dieser Mechanismus auch auf die Verhältnisse in der Kaninchenleber bei Lebervenensperre zutrifft. Daß hier ein lebensnotwendiges Sauerstoffminimum gegeben sein muß, hat KETTLER hervorgehoben. Diese Erkenntnis hat er vor allem aus der Beobachtung abgeleitet, daß sich unter der Oberfläche einer infolge arteriellen Verschlusses in Totalnekrose übergehenden Leber ein schmaler Gewebsstreifen findet, welcher nicht der Nekrose anheimfällt und vacuolige Degeneration der Zellen aufweist. Diese Zone wird dadurch vor der Nekrose bewahrt, daß Plasma aus den benachbarten, normal durchbluteten Organen (Zwerchfell) in die Leberoberfläche einströmt (osmotische Wirkung). Direkt unter der Kapsel führt die gewebsfeindliche Wirkung des Plasmas zur Nekrose, eine Schicht tiefer jedoch kommt seine ernährende Wirkung zur Geltung und gewährleistet ein notwendiges Sauerstoffminimum (KETTLER). Wir haben deshalb diese Beobachtung so genau wiederholt, weil sie ein Beispiel darstellt, wie allein durch die besonderen Sauerstoff- und Ernährungsbedingungen eine VD hervorgerufen wird, ohne daß eine Capillarreaktion eine Rolle spielt. Es bestehen aber für einen Leberanteil, dessen Blutabfluß gesperrt ist, ganz ähnliche Bedingungen wie für den oben erwähnten subkapsulären Gewebsstreifen: Der Blutstrom ist unterbrochen, und an seine Stelle tritt ein Plasmaeinstrom, dessen Größe vom Ausmaß des nach Unterbindung der Lebervenen erhöhten (MEYTHALER) Lymphabstroms aus der Leber abhängig ist, und durch den ein Sauerstoffminimum und Nährstoffe an die Zellen herangebracht werden. Die VD kann also auch in der gestauten Kaninchenleber als die Folge einer Hypoxie erklärt werden. Einer primären Capillarreaktion hingegen kommt unseres Erachtens keine ursächliche Bedeutung zu.

Als nächstes wollen wir an unseren Fällen die *Beziehungen zwischen VD und herdförmigen Nekrosen* untersuchen. Die Kettlersche Beobachtung, daß nach Beseitigung der Abflußsperrre die vorhandenen vacuolisierten Bezirke in Nekrose übergehen, können wir nicht bestätigen. Nur in einem Teil unserer Fälle bestehen räumliche Beziehungen zwischen den beiden Veränderungen, indem in oder am Rande von Vacuolenherden typische Gruppennekrosen entstehen (41, 6, 30, 17, 19), in einem Teil aber sind sie voneinander unabhängig, obwohl sie am selben Schnitt angetroffen werden (29, 15, 23, 13). In einer weiteren Anzahl von Fällen endlich

finden sich wohl Nekrosen, aber keine VD (31, 4, 5, 7, 10, 12), so auch in 31, einem Fall der Gruppe 3, bei dem man nicht annehmen kann, daß die VD bereits vollkommen zurückgebildet bzw. vollkommen in Nekrose übergeführt ist. Im übrigen zeigt sie deutliche Rückbildungsszeichen und ist in der Gruppe 5 nurmehr in einem Fall (13) in Spuren anzutreffen. Das ist leicht verständlich, denn die Vacuolen sind die Folge einer Hypoxie, und nach deren Beseitigung bilden sie sich wieder zurück. Die rasche Reversibilität der VD ist auch aus der menschlichen Pathologie bekannt (HAMBACH).

Die *herdförmigen Nekrosen* hingegen treten frühestens nach 2 Std auf, nehmen bei längerer Versuchsdauer signifikant an Menge und Intensität zu und zeigen einen fortschreitenden Wandel ihres morphologischen Bildes (s. Tabelle). In 41 (Gruppe 2) trifft man auf zahlreiche kleine Herdchen, deren auffallendstes Merkmal eine hochgradige Capillarerweiterung ist. Die dilatierten Capillaren sind mit Erythrocyten vollgestopft, im Gegensatz zu den auch relativ weiten Capillaren der vacuolisierten Herde. Die Zellbalken in ihrem Bereich sind schmal und zeigen beginnende Nekrose, wobei einzelne Zellen und Zellbalken noch unversehrt erscheinen. In den Capillaren finden sich inkonstant einzelne Leukocyten. Die Abgrenzung gegen die Umgebung ist nicht besonders scharf.

In 6, also  $1\frac{1}{2}$  Std später, ist die Nekrose fortgeschritten, sind die Leukocyten in den Capillaren zahlreicher, ist die Abgrenzung gegen die Umgebung etwas schärfer. Wiederum hochgradige Capillarerweiterung. Die Läsionen der übrigen positiven Fälle der 3. Gruppe (29, 30, 31) entsprechen noch eher dem Bild von 41. Auch die Herde der 4. Gruppe (15, 17, 19, 23) weisen deutliche Capillarerweiterung auf mit zahlreichen Leukocyten und beginnender Schwellung der Capillarendothelien. Die Zellbalken sind schmal, völlig homogenisiert und enthalten pyknotische Kerne. Gelegentlich intracelluläre Leukocyten.

Die Nekrosen der 5. Gruppe endlich bieten ein noch weiter fortgeschrittenes Bild mit sehr scharfer Abgrenzung. Die Capillaren weit, enthalten reichlich Leukocyten, die Zellbalken völlig nekrotisch, teilweise in kleinere Bruchstücke zerfallen, mit intracellulär gelegenen Leukocyten. Schwellung der Mesenchymzellen.

In allen fünf Gruppen sind die Läsionen unter der Kapsel, intermediär und zentral sektorförmig, gelegen. Ein etwas anderer Verteilungstyp tritt in 19 und 23 und in den Fällen der 5. Gruppe hinzu. Die Nekrosen sind in diesen Fällen oft größer, liegen aber nur ausnahmsweise um eine Zentralvene, sondern in der Regel eigentlich ringförmig um ein portales Feld, wobei dieser Ring meist unvollständig ist. Einige direkt an das portale Feld angrenzende Zellagen können von der Nekrose ausgespart sein. Auch an die Zentralvenen reicht die Nekrose in der entsprechenden Schnittebene nicht immer ganz heran (s. Abb. 2). Dieser Verteilungstyp der Läsionen ist mittels des Rappaportschen Schemas von den funktionellen Lebereinheiten erklärbar: Die kleinste funktionelle Einheit, der einfache Acinus, wird von den terminalen Ästen der Leberarterie und der Pfortader mit Blut versorgt. Die terminalen Äste entspringen aus einem portalen Feld, verlaufen an der Läppchenperipherie und bilden die Achse, um welche der einfache Acinus angeordnet ist. Das Blut wird über die Sinusoide an die Zentralvenen zweier benachbarter hexagonaler Leberläppchen abgeführt (s. Abb. 1).

Drei einfache Acini bilden einen sog. komplexen Acinus, die nächsthöhere funktionelle Einheit. Innerhalb der funktionellen Einheiten existieren Zonen verschieden guter Blutversorgung (Zone 1, 2 und 3) (RAPPAPORT). Betrachtet man nun noch einmal die Abb. 2, so erkennt man leicht, daß die Nekrose etwa die

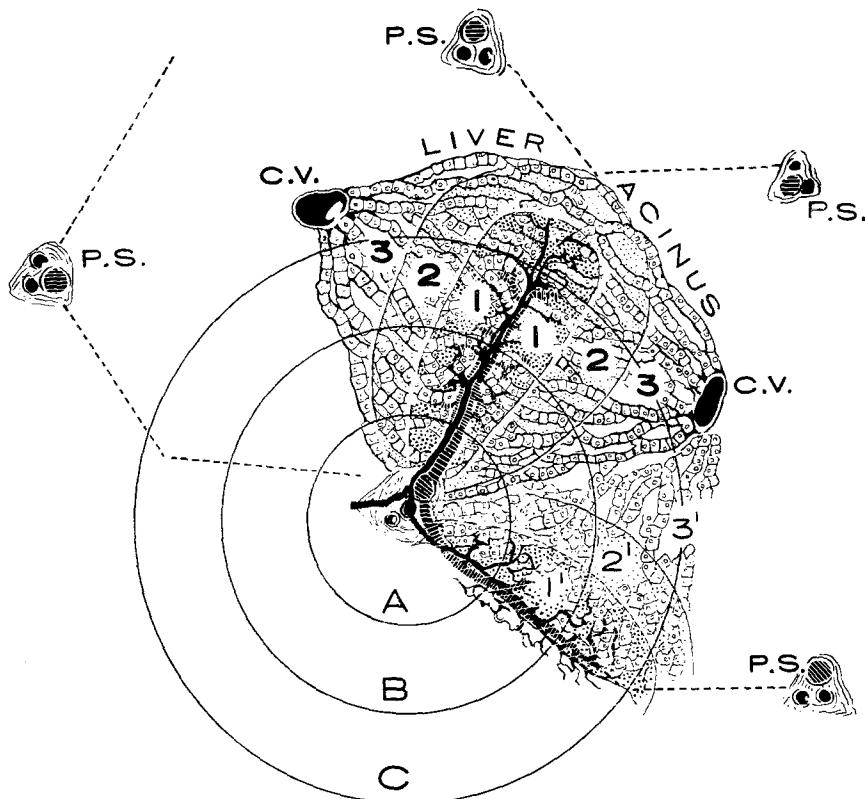


Abb. 1. Die Blutversorgung der acinären Lebereinheit. Der Leberacinus nimmt die anliegenden Sektoren der benachbarten hexagonalen Felder ein. Zone 1, 2 und 3 stellen Gebiete dar, die entsprechend mit dem Blut von erster, zweiter und dritter Qualität versorgt werden, im Hinblick auf ihre Sauerstoff- und Nahrungsmittelversorgung. Diese Zonen sind um die terminalen afferenten Gefäßäste gelagert und erstrecken sich gegen die portalen Felder, von denen diese Äste kommen. Zone 1', 2', 3' entsprechen korrespondierenden Gebieten in einem Teil einer anliegenden acinären Einheit. In Zone 1 und 1' münden die afferenten vasculären Zweige in die Sinusoide. Die Kreise A, B und C begrenzen konzentrische Bänder von Leberparenchym um ein kleines portales Feld. Sie bezeichnen die zirkulatorischen Zonen absteigender Ordnung hinsichtlich ihres Gehaltes an Nahrungsstoffen und Sauerstoff, wie es in der klassischen Auffassung der hexagonalen Einheiten angenommen wurde (Nach A. M. RAPPAPORT, Klin. Wschr. 1960, 561)

Zonen 2 und 3 eines einfachen Acinus betrifft, während die Zone 1 von der Schädigung verschont bleibt. In Abb. 3 hingegen scheinen gerade die Zonen 1 und 2 von der Nekrose betroffen zu sein. Die Läsion sitzt einem portalen Feld kappenförmig auf. Es handelt sich also um Läsionen arterieller Capillareinheiten, in gleicher Weise, wie dies bei den zentral sektorförmigen und den intermediären Gruppennekrosen des menschlichen Sektionsguts ebenfalls von uns gefunden wurde. Bei diesen ist nicht der ganze, sondern nur ein Teil eines einfachen Acinus geschädigt.

Der Einfachheit halber wollen wir Nekrosen, welche gerade über das Gebiet einfacher oder komplexer Acini ausgebreitet sind, „acinäre Nekrosen“ nennen. In einigen Fällen der Gruppe 5 (4, 5, 7) finden sich auch einzelne größere, subkapsulär gelegene Nekrosen, welche mehrere Läppchen (bzw. Acini) umfassen.

Fassen wir den Ablauf des Geschehens zusammen: Den Beginn bildet eine starke Capillardilatation, ihr folgt hyaline Nekrose der Parenchymzellen auf der einen, Ansammlung von Leukocyten und Schwellung der Mesenchymzellen auf der anderen Seite. Damit handelt es sich um eine primäre Reaktion arterieller Capillareinheiten, welche Nekrose des Parenchyms in ihrem Bereich, eine sog. Gruppennekrose (KETTLER), zur Folge hat.

Die Ursache der Capillarreaktionen ist die Lebervenen-sperre und die damit verbundene akute schwerste Leberstauung, wobei uns der nähere Mechanismus nicht bekannt ist.

Wie weiter oben ausgeführt, werden gleichartige kreislaufbedingte Gruppennekrosen auch in der menschlichen Pathologie in der Folge eines langdauernden Kreislaufschocks oder einer langdauernden akuten Leberstauung beobachtet. Gruppennekrosen und VD treten in unseren Versuchen sehr häufig vergesellschaftet auf. Das beruht auf einer gemeinsamen causalen Genese, nämlich der akuten Leberstauung. Diese führt einerseits, wie dargestellt, zur Hypoxie und damit zur Vacuolenbildung, andererseits zu Reaktionen arterieller

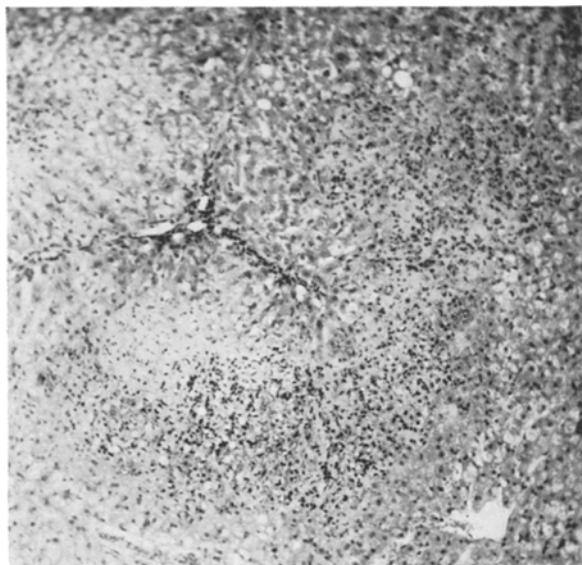


Abb. 2. Kaninchen 10, Oberlappen. Gruppennekrose, welche etwa die Zonen 2 und 3 eines einfachen Acinus betrifft, während die Zone 1 ausgespart ist. Man erkennt deutlich ein portales Feld und die von ihm abgehenden drei terminalen Gefäße

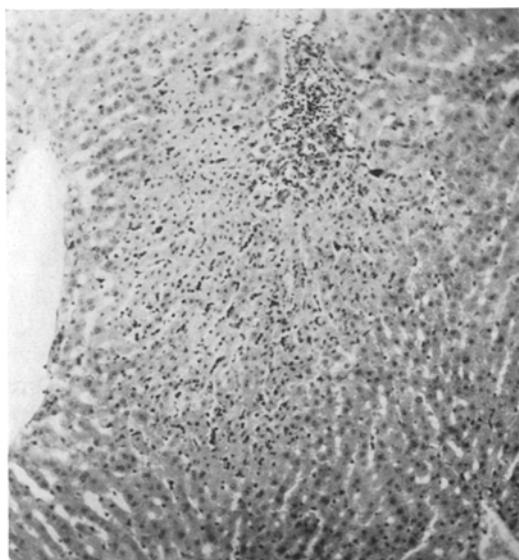


Abb. 3. Kaninchen 12, Oberlappen. Gruppennekrose, gerade die Zonen 1 und 2 eines einfachen Acinus betreffend

Capillareinheiten und damit zu Gruppennekrosen. Der gemeinsamen kausalen Genese stehen also verschiedene pathogenetische Mechanismen gegenüber.

### Beurteilung der Transaminasewerte

Die Zuordnung von Transaminaseanstieg und patho-histologischen Veränderungen scheint bei Durchsicht der Werte in der Tabelle schwierig zu sein. Wir wollen daher jede der drei morphologischen Veränderungen für sich in ihrer Beziehung zu den Transaminasen untersuchen. Die Bestimmung der Transaminasen im Blut, also der Fermente, welche die Interkonversion der  $\alpha$ -Ketosäuren und der Aminosäuren katalysieren und somit zwischen Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel vermitteln (KNOOP, NEUBAUER 1909) erlangte durch die Untersuchungen von LADUE, WROBLEWSKY und KARMEN (1954) für die Diagnostik des akuten Herzinfarkts und der entzündlichen und degenerativen Lebererkrankungen klinische Bedeutung. Durch viele Arbeiten wurde festgestellt, daß die Höhe des pathologischen Enzymtiters von der Fermentkonzentration im betreffenden Organ und vom Ausmaß der Parenchymnekrose abhängig ist. Daraus darf jedoch nicht geschlossen werden — wie das immer noch geschieht —, daß eine pathologische Fermentkonzentration im Blut allein durch aus nekrotischen Zellen freigesetzte Enzyme bedingt ist. Genaue Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß für die Höhe des Fermenttiters ein Komplex verschiedener Faktoren von Bedeutung ist (ausführliche Lit.: s. bei RICHTERICH):

1. Permeabilitätserhöhung der Parenchymzellen.
2. Ausmaß der Parenchymnekrose.
3. Fermentinaktivierung durch intakte Leberzellen.
4. Fermenteliminierung durch die Galle.
5. Erhöhte Fermentfreisetzung durch intakte Leberzellen.

Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, daß der in Äthernarkose durchgeführte operative Eingriff am Kaninchen ohne Venenabklemmung zu keiner Hyperfermentie führte. Bei diesen Tieren ermittelten wir im Durchschnitt 39 SGOT- und 28 SGPT-Einheiten, während die Werte beim gesunden Kaninchen nach unseren Versuchen im Durchschnitt bei 44 SGOT- und 37 SGPT-Einheiten liegen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, finden sich Einzelzellnekrosen (EN) während der ersten beiden Stunden regelmäßig bei fehlender Transaminaseerhöhung (43, 44, 47, 37, 38, 50), und zwar in stärkerer Ausprägung in den OL, sofern man die beiden Fälle mit völlig fehlenden Veränderungen ausspart (57, 39). Bei deutlichem Fermentanstieg hingegen sind sie nur in einem Teil der Fälle (42, 45, 46, 36, 40, 41, 56) und im allgemeinen deutlicher im LC ausgebildet. Diese Verhältnisse sind oben besprochen und erklärt worden. Auffallend ist also, daß EN selbst bei gehäuftem Vorkommen ohne Transaminaseerhöhung einhergehen können. Da bei Leberzellnekrosen Enzyme — besonders Transaminasen — freigesetzt werden, müßte der Enzymtiter im Blut eigentlich erhöht sein. LADUE, WROBLEWSKY u. a. nehmen nun auf Grund ihrer Versuche an, daß die freiwerdenden Fermente von intakten Leberzellen inaktiviert werden. Das macht verständlich, daß EN bei sonst intaktem Parenchym keine Hyperenzymie zu bedingen brauchen, weil die aus den nekrotischen Zellen ausströmende Fermentmenge nur gering ist. Diese Tatsache finden wir auch schon von DORN, AMELUNG et al. (1957) angedeutet.

Bei den transaminasepositiven Fällen der ersten beiden Versuchsgruppen muß daher eine zusätzliche Parenchymenschädigung gefordert werden. Eine solche findet sich in Form einer vacuoligen Degeneration (VD) der Leberzellen (45, 36, 40, 41). Wir nehmen an, daß die in ihrem Stoffwechsel gehemmten Zellen nicht ausreichend imstande sind, die aus den EN freigesetzten Fermente zu inaktivieren, so daß besonders die schneller ins Plasma diffundierende SGOT erhöht gefunden wird. Für die Fälle, in welchen EN ohne gleichzeitige VD einen Fermentanstieg im Blut bewirkt haben (42, 46, 56), müssen wir annehmen, daß Hypoxydose und Zellstoffwechselhemmung morphologisch nicht bzw. noch nicht zum Ausdruck gekommen sind. Die VD scheint aber auch allein eine Hyperenzymie verursachen zu können (53, 54). Allerdings ist in beiden Fällen der Fermentanstieg geringfügig, obwohl die VD sehr stark ausgebildet ist. Damit sind wir auch schon bei der Frage angelangt, welche Rolle die VD für den Anstieg der Serumtransaminasen spielt. Sie ist nicht leicht zu beantworten, da eine gelungene Venensperre und so bewirkte schwerste Leberstauung die Voraussetzung für die Entwicklung sowohl der VD als der Gruppennekrosen bilden. Daher sind beide Veränderungen häufig kombiniert, wobei allerdings die Vacuolen früher in Erscheinung treten und auch früher wieder verschwinden. Sie sind die Folge eines Sauerstoffmangels, nach BECKER der „Ausdruck einer relativ günstigen Lage, einer Art von gelungener Abwehr“ und „bilden zwar mechanisch-physikalisch, nicht aber chemisch eine Störung der Stoffwechselvorgänge“. Bereits nach 3 Std wird die Hypoxie beseitigt, und die Vacuolen bilden sich wieder zurück. Nach 16 Std (Gruppe 5) sind sie unter sechs Fällen nur noch einmal in Spuren anzutreffen. Dieser geringgradigen kompensierten und rasch reversiblen Zellschädigung steht ein eindrucksvoller Transaminaseanstieg gegenüber, der seine höchsten Werte erst bei fortgeschrittenster Versuchsdauer erreicht. Sicher spielt die VD insofern eine Rolle für die Höhe des Enzymtiters, als die Inaktivierung der aus den nekrotischen Zellen freiwerdenden Enzyme infolge des herabgesetzten Stoffwechsels beeinträchtigt ist. In starker Ausprägung scheint sie sogar selbst eine mäßige Fermentsteigerung bewirken zu können (53, 54).

Die entscheidende Bedeutung für den Anstieg der Transaminasen im Blut kommt in unseren Versuchen jedoch den Gruppennekrosen zu. Obwohl sich der Stoffwechsel der meisten Leberzellen nach Entfernung der Klemme und Normalisierung der Kreislaufverhältnisse bessert, die Sauerstoffzufuhr erhöht und die Fermentabbaufähigkeit wieder weitgehend intakt ist, strömt aus den Gruppennekrosen Fermentsubstanz aus, die in ihrer Gesamtheit so groß ist, daß die Inaktivierungsprozesse nicht nachkommen. Außerdem wird von den intakten Leberzellen bei größeren Parenchymnekrosen vermehrt Transaminase gebildet. Aus den beiden geschilderten Vorgängen — relativ mangelhafte Inaktivierung und absolut vermehrte Produktion von SGOT-SGPT — ist es verständlich, daß der Titer der beiden von uns bestimmten Fermente während des Versuchs im Blute ansteigt. Während bei den kurzen Versuchszeiten (bis 8 Std) das komplizierte Nebeneinander von EN, VD und Gruppennekrosen eine klare Beziehung zwischen Ausmaß der morphologischen Veränderungen und Höhe des Fermenttiters nicht eindeutig erkennen läßt, steht bei längster Versuchsdauer (16 Std) die Höhe der Serumtransaminasen in direkter Abhängigkeit vom Ausmaß der kreislaufbedingten Gruppennekrosen. Davon kann man sich an Hand der Tabelle leicht überzeugen.

Beim Kaninchen 10 mit der stärksten Ausbildung von Gruppennekrosen wurden mit 334 SGOT- und 285 SGPT-Einheiten die höchsten Werte erzielt.

Bei den Fällen 14 und 11 haben wir trotz eines erhöhten Fermenttitors keine herdförmigen Nekrosen gefunden. Wir haben bei unseren Untersuchungen festgestellt, daß die Gruppennekrosen bei geringgradiger Ausbildung auf kleinere Anteile der Leber beschränkt sein können. Es ist daher denkbar, daß sie uns aus diesem Grund bei der mikroskopischen Untersuchung entgangen sind. Eine nachträgliche Kontrolle war aber nicht mehr möglich, da nach Einbetten der Gewebsstücke das restliche Material vernichtet wurde.

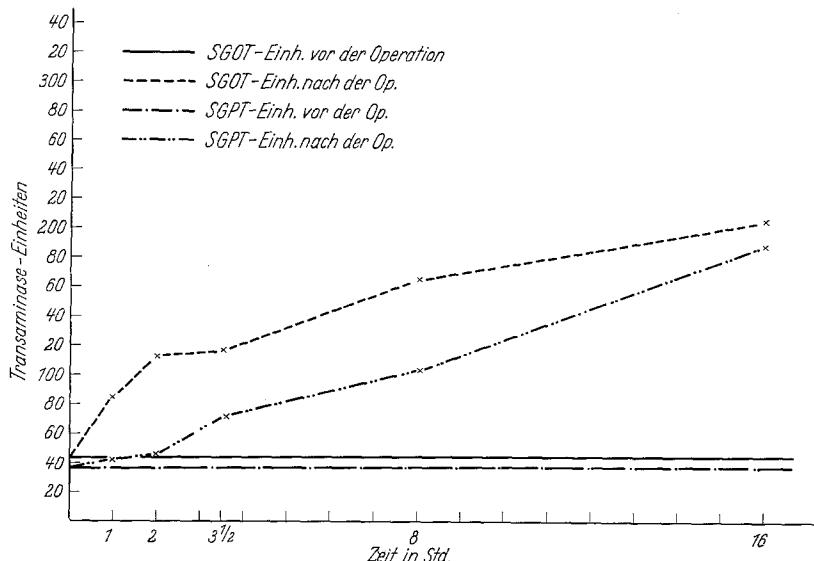


Abb. 4. Darstellung des Anstiegs der SGOT und SGPT im Laufe des Versuches nach Setzen der Klemme

#### Ergebnisse der Transaminasebestimmung

Bei der Beurteilung der in der Tabelle zusammengestellten Transaminasenwerte müssen wir — neben den oben angeführten Ergebnissen — folgende Punkte hervorheben: Allgemein gilt, daß die SGOT gegenüber der SGPT wesentlich schneller in die Blutbahn diffundiert. Dies trifft nicht nur für Mensch, Hund und Ratte, sondern — wie unsere Versuche zeigen — auch für das Kaninchen zu. Während anfangs (s. Versuchsgruppe 1 und 2) die SGOT-Werte bei den operierten Tieren weit über der Norm liegen, die SGPT-Werte aber zum größten Teil noch als normal bezeichnet werden müssen, nähern sich die beiden pathologischen Fermenttiter in Gruppe 4 und stimmen in Gruppe 5 weitgehend überein. Hier nähert sich der SGOT-SGPT-Quotient wieder dem Wert 1.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen. Die EN führen wahrscheinlich nur dann zu einem vermehrten Aufscheinen von Transaminasen im Blut, wenn infolge einer gleichzeitigen diffusen Parenchymsschädigung (vacuolige Degeneration) die Enzymaktivierung vermindert ist. Auf diese Weise begünstigt die VD eine Erhöhung des Enzymtitors bei vorhandener Nekrose. Auch scheint sie isoliert eine geringe Fermentsteigerung bewirken zu können. Die Gruppennekrosen

führen zu einem deutlichen Anstieg der Transaminasen, wobei die Höhe des Titers in direkter Abhängigkeit vom Ausmaß der Nekrose steht (Gruppe 5).

Insgesamt sind die Verhältnisse recht kompliziert, da einer Mehrzahl pathohistologischer Veränderungen ein komplexer Mechanismus von Fermentfreisetzung und Fermentaktivierung gegenübersteht. Es ist aber auch anzunehmen, daß die Verhältnisse in der menschlichen Pathologie nicht viel einfacher liegen.

### Zusammenfassung

Im Gefolge akuter Kreislaufereignisse — Coronarinfarkt — Lungenarterienembolie, Rechtsherzversagen bei Cor pulmonale u. a. —, welche mit akutem Kreislaufschock oder akuter schwerer Leberstauung von genügender Dauer verbunden sind, werden in der Leber multiple kleinfleckige Nekrosen beobachtet. Im Tierexperiment kann gezeigt werden, daß diese akuten kreislaufbedingten Nekrosen zu einem deutlichen Anstieg der Serum-Glutaminat-Oxalacetat-Transaminase und Serum-Glutaminat-Pyruvat-Transaminase im Blut führen.

### Summary

Multiple small, focal necroses are observed in the liver in acute circulatory disturbances: coronary infarct, pulmonary emboli, right heart failure in Cor pulmonale, and with others that are associated with acute circulatory collapse or acute, severe congestion of the liver of sufficient duration. It can be shown in animal experiments that these acute necroses, that are due to circulatory disturbances, lead to a distinct increase in the glutamine-oxalacetate-transamine and glutamine-pyruvate transaminase of the serum.

### Literatur

- ALTMANN, H. W., u. H. SCHUBOTHE: Funktionelle und organische Schädigungen des Zentralnervensystems der Katze im Unterdruckexperiment. Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942).
- AMELUNG, D., u. H. D. DOERN: Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum beim Herzinfarkt. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1701.
- — u. E. SCHRÖDER: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fermenteliminierung aus dem Serum. Klin. Wschr. **36**, 963 (1958).
- BASSI, M., and A. BERNELLI-ZAZZERA: Preliminary studies on the metabolism of vacuolated cells following hypoxia. Experientia (Basel) **11**, 105 (1955).
- BECKER, V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel. Klin. Wschr. **1954**, 577.
- ELLENBERG, H. D., and K. E. OSSERMANN: The role of shock in the production of central liver cell necrosis. Amer. J. Med. **11**, 170 (1951).
- HAMBACH, R., J. STUDENY u. K. KUHN: Über das Vorkommen der hydropischen Leberzellendystrophie im auswähllosen Sektionsgut. Zbl. allg. Path. path. Anat. **101**, 355 (1961).
- KETTLER, H. L.: Über die vakuolige Degeneration der Leberzellen. Virchows Arch. path. Anat. **315**, 587 (1948).
- Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen. Virchows Arch. path. Anat. **316**, 525 (1949).
- Die blasige Entartung der Leber- und Nierenepithelien. Verh. dtsch. Ges. Path. **34**, 333 (1950).
- Parenchymsschädigungen der Leber. Ergebn. allg. Path. path. Anat. **37**, 1 (1954).
- KILLIP, J. A., and M. A. PAYNE: High sums transaminase activily in heart disease. Circulation **21**, 646 (1960).
- KLAUS, D., u. E. ZEH: Die Differentialdiagnose zwischen Herz- und Lungeninfarkt durch Bestimmung von Fermentaktivitäten im Serum. Dtsch. med. Wschr. **1961**, 480.

- LADUE, J. S., u. F. WROBLEWSKY: Zit. nach RICHTERICH. Circulation **11**, 871 (1955).
- MEYTHALER, F.: Zit. nach KETTLER.
- MÜLLER, E., u. W. ROTTNER: Über histologische Veränderungen beim akuten Höhentod. Beitr. path. Anat. **107**, 156 (1942).
- PICHOTKA, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentodes. Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942).
- RAPPAPORT, A. M.: Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur. Klin. Wschr. **1960**, 561.
- Z. J. BOROWY, W. M. LONGHEAD and W. N. LOTTO: Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. Roles in hepatic physiology and pathology. Anat. Rec. **119**, 11 (1954).
- RICHTERICH, R.: Pathophysiologie und klinische Bedeutung der Plasmatransaminasen. Röntgen- u. Lab.-Prax. **13**, 117 (1960).

Dr. med. H.-J. BÖHMIG und H.-D. HIERSCHE  
Pathologisch-Bakteriologisch-Serologisches Institut der Städtischen Krankenanstalten  
Karlsruhe, Moltkestr. 14—16