

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

## Über die Wirkung experimentell gestauten Pfortaderblutes auf die Leber

Von

**L.-H. KETTLER und G. BENEKE**

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juni 1961)

Der Pfortaderkreislauf kann auf die Leber in zweierlei Weise Einfluß nehmen. Einmal soll eine primäre (idiopathische?) portale Hypertension Leberschäden hervorrufen können, wie es besonders BARONE und BATOLI; MOSCHOWITZ u. a. vertreten. Zum anderen werden der Leber mit dem Pfortaderblute neben notwendigen Nährstoffen auch Stoffwechselzwischen- und -endprodukte aus dem Darminhalt angeboten, die von ihr zwar meist ohne nachweisbare Störungen entgiftet werden. Versagt die Leber jedoch, so führt die Anreicherung, besonders von Ammoniak, zu bekannten allgemeinen Störungen, etwa der sog. „Fleischvergiftung“ der Hunde mit Eckscher Fistel (kritische Übersicht bei FISCHER und FORGÁCS; FISCHER; von MARKOWITZ bestritten) oder Encephalopathien (SHERLOCK, SUMMERSKILL, WHITE und PHEAR; PHEAR, SHERLOCK und SUMMERSKILL; MARTINI, STELZNER und DÖLLE).

Sehr dürfzig ist unser Wissen dagegen über Schädigungen, die die *Leber selbst* durch toxische Produkte des Darmkanals erleidet. Mitochondriendegeneration der Leberzellen durch Ammoniak haben unlängst DAVID und KETTLER beschrieben. Hypothetisch sind die Behauptungen, manche Formen der akuten gelben Leberatrophie oder Lebercirrhose entstünden durch enterotoxische Einwirkungen (z. B. KÖVÉR). Die auch heute noch problematische alkoholische Cirrhose (vgl. BÖRNER) soll durch eine sekundär ausgelöste „enterogene Autointoxikation“ in Gang gebracht werden (KAUFMANN; TAYEAU; HARTROFT; KLATSKIN). Da uns das Thema nach wie vor aktuell erscheint, haben wir durch eine besondere Versuchsanordnung einer Beantwortung der Frage näherzukommen versucht, welche Wirkungen ein experimentell aufgestautes Pfortaderblut auf die Leber ausübt.

### Material und Methodik

Neben drei Hunden (die sich bei der Operation als wenig geeignet erwiesen) wurden 97 Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 3000—3500 g verwendet. Sie wurden in Einzelställen bei normaler Fütterung (Hafer, Heu, Rüben) gehalten. Für die Operation erwiesen sich sog. „Widder“ (beiderlei Geschlechts) als besonders günstig (Begründung s. unten). 19 (von 97) Kaninchen dienten zur Kontrolle.

Das *operative Vorgehen* erfolgte in Anlehnung an frühere Untersuchungen KETTLERS (1949). Nach 12stündigem Nahrungsentzug haben wir bei den Tieren unter sterilen Kautelen in Narkose (Einleitung mit etwa 2,0—3,0 ml einer 5%igen Hexobarbitallösung, Fortführung mit Äther pro narcosi) das Ligamentum hepatoduodenale durch medianen Oberbauchsehnchnitt freigelegt.

Der hier gelegene, *zu den oberen Leberlappen* [Lobus dexter medialis, Lobus sinister medialis, Lobus sinister lateralis; alle drei zusammen im folgenden kurz „Oberlappen“ (O.L.) genannt] *führende Pfortaderhauptast* wurde dann bei 42 Kaninchen mit Hilfe eines Seidenfadens *gedrosselt*, indem dieser über einer Sonde von 3 mm Durchmesser geknüpft wurde. Leberarterienäste und Gallengänge haben wir sorgfältig abpräpariert und außerhalb der drosselnden Schlinge unbeeinflußt erhalten (Abb. 1, I). Es war das Ziel dieser Operationsmethodik, *alle* zum Lobus caudatus (L.c., synon. Lob. renalis) führenden Blutgefäße und von dort kommenden Gallengänge von der Drosselung der kranialen Pfortaderäste *völlig unbeeinflußt* zu lassen.

Das auffällige Abbllassen der O.L. bei gleichzeitig gut durchblutetem L.c. nach Anlegung der Ligatur über der zum Knüpfen benutzten Standardsonde war für den Operateur die Be-

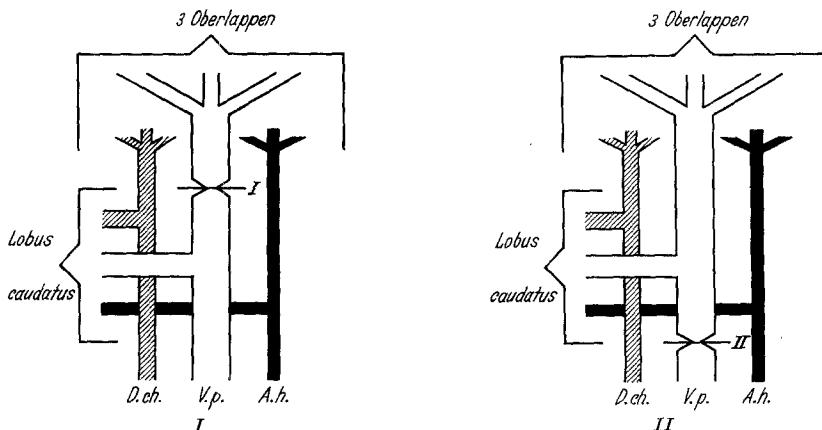


Abb. 1. Schematische Darstellung der Gefäße und des Gallenganges im Ligamentum hepatoduodenale beim Kaninchen. I Experimentelle Drosselung der Pfortader stromabwärts vom Ast für den Lobus caudatus. II Experimentelle Drosselung der Pfortader stromaufwärts vom Ast für den Lobus caudatus

stätigung der richtigen Lage der Schlinge. Unmittelbar nach Herausziehen der Sonde füllten sich auch die O.L. wieder mit Blut. — Nach Applikation heißer Kochsalzkompressen zwecks Anregung der Darmperistaltik erfolgte stufenweise Verschluß der Bauchdecken. — Die Sicherung des tatsächlich erreichten Aufstaus des Pfortaderblutes erfolgte durch blutige manometrische Messungen nach TRENDLEENBURG.

Bei der *Sektion* (teils nach Tötung durch Nackenschlag und Ausbluten, teils nach Spontantod) wurde als Conditio sine qua non die völlige Integrität der Verbindungswege zum L.c. sowie der Arterien- und Gallengangsstäbe der O.L. genauestens überprüft. Die Stärke der Einengung der Pfortader wurde mit Hilfe modifizierter Heparstifte gemessen.

Die Drosselung verringert den Durchmesser meist auf < 3 mm, das entspricht einem Querschnitt von etwa 7 mm<sup>2</sup>. Da bei Normaltieren der Durchmesser der Pfortader etwa 6 mm, d.h. der Querschnitt 28,3 mm<sup>2</sup> beträgt, so haben wir eine *durchschnittliche Querschnittsverengerung des kranialen Pfortaderhauptastes von etwa 75%* erzielt.

Bei nicht allzu lange im Versuch gewesenen Tieren ließ sich bei der Sektion nach Durchschneidung der drosselnden Schlinge die anfängliche normale Weite des Pfortaderastes von etwa 6 mm Durchmesser bestätigen. Nach langer Versuchsdauer allerdings war die Verengerung durch bindegewebige Schrumpfung der Gefäßwandung fixiert.

Als Gegenversuch wurde bei 29 Kaninchen (und drei Hunden) die *gesamte Pfortader stromaufwärts* vom Abgang des zum L.c. ziehenden Astes (unter

Schonung der Leberarterie und des Gallenganges) gedrosselt (Abb. 1, II). Hierbei sind also keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Leberlappen zu erwarten.

*Fixiert* wurde in Formalin, Carnoy und Regaud; *gefärbt* mit HE, HS, Azan, nach VAN GIESON, GOLDNER, HEIDENHAIN, BAUER. Histochemisch wurde nach FEULGEN und mit Gallocyanin-Chromalaun gearbeitet. Die *ferment-histochemischen Reaktionen* wurden an Frischgewebe durchgeführt, das sofort nach Tötung der Tieren entnommen und sogleich mit der Messertiefkühlmethode aufgeschnitten wurde (Schnittdicke 12  $\mu$ ). Ein O.L. und der L.c. des Versuchstieres wurden jeweils mit den korrespondierenden Leberlappen eines Kontrolltieres so auf den Mikrotomtisch aufgefroren, daß alle Leberteile mit *einer* Messerführung geschnitten wurden. Somit konnte eine optimal gleiche Schnittdicke aller Lappen beider Tiere eingehalten und unter absolut gleichen Bedingungen inkubiert werden, was eine vergleichende Auswertung ermöglicht (vgl. auch KETTLER, SIMON und DAVID). — Im einzelnen wurden untersucht (Literatur zur Methodik s. bei PEARSE sowie DEANE, BARNETT und SELIGMAN):

1. Fermente des *Citronensäurecyclus und der biologischen Endoxydation*:

- a) Cytochromoxydase (G-Nadi-Reaktion) nach GRÄFF.
- b) Diaphorase I und II nach SCARPELLI, HESS und PEARSE.
- c) Succinodehydrogenase.
  - $\alpha$ ) Mit Tetrazolpurpur nach SELIGMAN und RUTENBURG.
  - $\beta$ ) Mit MTT, modifiziert nach PEARSE.

2. Fermente des *AMP-ATP-Stoffwechsels*:

- a) Adenosinmonophosphatase (Nucleotidase) nach PEARSE und REIS. Substrat: Natriumsalz des Adenosin-5-monophosphat. Inkubationszeit: 135 min. Kontrolle: 1. Methode nach PEARSE und REIS, aber statt Adenosin-5-monophosphat: Glycero-phosphat. 2. Ohne Adenosin-5-monophosphat. Inkubationszeit für Kontrollen: 135 min.

- b) Adenosintriphosphatase bei pH 7,4, wie Methode von PEARSE und REIS für AMP-ase, aber statt Adenosin-5-monophosphat Natriumsalz des Adenosin-5-triphosphat. Inkubationszeit: 70 min. Kontrolle: 1. Statt Adenosin-5-triphosphat: Adenosin-5-monophosphat. 2. Statt Adenosin-5-triphosphat:  $\beta$ -glycerophosphat. 3. Ohne Adenosin-5-triphosphat. Inkubationszeit für Kontrollen 1—3: 70 min. 4. Einzelne Schnitte wurden nur in Kobaltnitrat eingestellt.

- c) Adenosintriphosphatase bei pH 9,4 nach PADYKULA und HERMANN. Substrat: Natriumsalz des Adenosin-5-triphosphat. Inkubationszeit: 18 min. Kontrolle: 1. Statt Adenosin-5-triphosphat:  $\beta$ -glycerophosphat. 2. Ohne Adenosin-5-triphosphat. Inkubationszeit für Kontrollen 1—2: 18 min. 3. Einzelne Schnitte wurden nur in Kobaltnitrat eingestellt.

3. Fermente des *Fettstoffwechsels*:

- Lipase, modifiziert nach GOMORI. Kontrolle: 1. Ohne TWEEN 60. 2. Nach Hitzeinaktivierung der Schnitte. 3. Einzelne Schnitte wurden nur in Bleinitrat eingestellt.

4. Fermente des *Kohlenhydratstoffwechsels*:

- a) Milchsäuredehydrogenase nach HESS, SCARPELLI und PEARSE.
- b) Glycerophosphatdehydrogenase, modifiziert nach HESS, SCARPELLI und PEARSE.
- c) Fructose-1,6-diphosphatase, modifiziert nach GOMORI.

5. Fermente des *Eiweißstoffwechsels*:

- a) Glutaminsäuredehydrogenase nach HESS, SCARPELLI und PEARSE.
- b) Monoaminoxydase nach GLENNER, BURTNER und BROWN.

6. Weitere *hydolytische Fermente*:

- a) Saure Phosphatase nach GOMORI, modifiziert nach Angabe von DEANE, BARNETT und SELIGMAN.

- b) Saure Phosphatase (Azokupplungsverfahren) nach GöSSNER.

- c) Alkalische Phosphatase nach GOMORI.

- d) Alkalische Phosphatase (Azokupplungsverfahren) nach GöSSNER.

- e) Naphthylesterase (Azokupplungsverfahren) nach GöSSNER.

7. *SH-Gruppen*:

- a) Reduktionstest nach SCHMORL und CHÈVREMONT und FRÉDÉRIC.

- b) RSR-Methode nach BENNETT. Kontrolle für beide Reaktionen: Blockierungsreaktion mit Sublimat- und Monojodessigsäure.

Die Inkubationszeiten wurden in Vorversuchen speziell für die Kaninchenleber ermittelt. Die Inkubationstemperatur betrug meist 37° C. Nach Abschluß der Inkubation und entsprechender Nachbehandlung wurden die Schnitte zum Teil in Canadabalsam, zum anderen Teil in Polyvinylalkohol nach der Methode von SCHREIBER und PLÜCKHAHN eingeschlossen.

Ergänzende Untersuchungen haben wir mit dem Elektronenmikroskop (acht Tiere), mit der Isotopentechnik ( $P^{32}$ ) (drei Tiere) und mit chemischen Methoden an Pfortader- (fünf Tiere) und Halsvenenblut (38 Tiere) durchgeführt. Dünnd- und Dickdarminhalt wurde bei neun Tieren bakteriologisch untersucht.

### Versuchsergebnisse

Obwohl die angegebene Operationsmethodik keine besondere Geschicklichkeit verlangt, können durch abweichende topographische Verhältnisse im Lig. hepatoduodenale je nach Tierrasse doch gewisse technische Schwierigkeiten entstehen. Durch Rißblutung aus den zarten Gefäßen haben wir drei Tiere in tabula verloren. Die günstigsten Operationsverhältnisse bieten sog. „Widder“.

Ein zweiter Grund für unerwünschte vorzeitige Ausfälle liegt in der erheblichen Belastung des Portalkreislaufs durch die so plötzlich gesetzte Querschnittsverengerung der Pfortader. Eine ganze Reihe von Tieren verstarb spontan nach etwa 30—36 Std. Irgendwelche fehlerhafte Operationsverhältnisse oder Infektionen ließen sich dabei nicht nachweisen. Wenn die Tiere die ersten vier kritischen Tage p. op. überlebt haben, dann ist der gewünschte weitere Versuchsablauf so gut wie gesichert. Wir übersehen 25 solcher Tiere.

#### A. Makroskopische und histologische Befunde

**I. Isolierte Drosselung des die Oberlappen versorgenden Pfortaderhauptastes.** Infolge der erheblichen *isolierten Drosselung* des die Oberlappen versorgenden Pfortaderhauptastes erhalten diese *weniger* Pfortaderblut, wogegen dem Lobus caudatus *vermehrt* Blut zufließt (Abb. 1 I). Das Blut weicht in seiner Zusammensetzung aber von der Norm insofern ab, als es sich dabei zumindest in den ersten Tagen um eindeutig *gestautes* Blut handelt (s. unter C, a). Dementsprechend sind die morphologischen (und histochemischen, s. unter B) Befunde im L.c. auffallend verschieden von denen in den O.L.

1. Im *Lobus caudatus* haben wir wesentlich interessantere Befunde als in den Oberlappen erhoben.

a) Bei 18 Tieren, die 5 Std bis 5 Tage im Versuch waren, finden wir ähnliche histologische Bilder, wie sie nach kurzfristiger völliger Ligatur des zu den O.L. führenden Pfortaderastes bereits bekannt sind (KETTLER 1949).

Allerdings können wir das Auftreten von *Einzelzelnnekrosen* nicht in der gleichen Häufigkeit (bezogen auf die Zahl der Tiere) beobachten wie in den früheren Experimenten (4 von 18 Tieren). Dafür sind aber die Befunde gleich eindrucksvoll und (bezogen auf das Einzeltier) von gleicher Intensität wie in den damaligen Versuchen. Bei vier anderen Kaninchen sind jetzt *Massennekrosen* ausgebildet, die nicht unbeträchtliche Teile des L.c. einnehmen (ohne daß Thrombosen vorliegen). Schließlich ist gar nicht selten (elf Tiere) eine *diffuse Verfettung* zu verzeichnen, vereinzelt auch eine klassische *Einzelzellverfettung*, die übrigens zweikernige Leberzellen zu bevorzugen scheint und vielleicht ab und zu eine Vorstufe der Einzelzelnnekrosen darstellt.

b) Nach *längerer Versuchsdauer* (13 Kaninchen) lassen sich die Tiere in *zwei Gruppen* scheiden, die völlig unterschiedliche, genau gesagt sogar *gegensätzliche* Befunde am Lobus caudatus bieten.

a) Bei sechs Tieren zeigt der L.c. nach 45 und mehr (bis 140) Tagen eine eindeutige *Hyperplasie*. Diese Befunde sind *makroskopisch* äußerst eindrucksvoll.

Das Gewicht des L.c. liegt dabei sogar bei einzelnen Tieren *über* dem aller O.L. zusammengenommen. Während sich normalerweise das Gewicht des L.c. zu dem aller O.L. insgesamt wie 1:4,6 verhält, beträgt es jetzt 1:1,2! Das Absolutgewicht des hyperplastischen L.c. wird mit durchschnittlich 58,0 g festgestellt (normal 19 g). Die O.L. sind etwas atrophisch und wiegen zusammen 62 g statt normalerweise 85 g.

*Histologisch* lassen die einzelnen Leberzellen trotz der makroskopisch festgestellten Hyperplasie des L.c. eine entsprechende Vergrößerung oft vermissen. Mitosen fehlen. Vielmehr

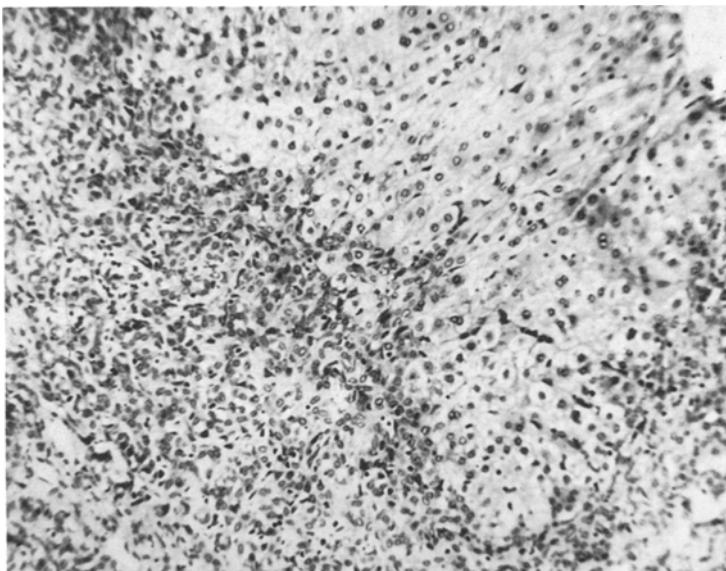


Abb. 2. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Grenzgebiet zwischen erhaltenem Leberparenchym und entdifferenzierten Gewebsanteilen (Zentralvene in rechter oberer Bildecke)  
Färbung: HE. Vergr. 180 ×

fällt eher eine streifenförmige Atrophie von Leberzellbalken in verschiedenen Arealen auf. Allgemein besteht ein reichlicher Glykogengehalt (bevorzugt im Läppchenzentrum), wobei sich mehrfach Einzelzellen durch ihren isolierten, besonders starken Glykogenreichtum von den Zellen ihrer Umgebung abheben. Neben einer unbedeutenden Fettbestäubung vieler Leberzellen ist ab und zu eine Einzelzellverfettung zu bemerken. Gelegentlich erhebliche Sternzellenverfettung. An den periportalen Feldern keine Besonderheiten.

Bei einem der obigen Tiere wurde 14 Tage p. op. eine Probeexcision sowohl aus dem L.c. als auch einem O.L. entnommen (sog. „Etappenversuch“). Die Befunde unterscheiden sich nicht von den vorstehenden.

β) Demgegenüber finden wir bei sechs anderen Tieren ein unerwartetes Bild: Der Lobus caudatus zeigt *makroskopisch* eine geringe *Atrophie*; das Gewichtsverhältnis des L.c. zu den (ebenfalls atrophischen!) O.L. beträgt 1:4,7, das Absolutgewicht 13,0 g (normal 19 g). (Die O.L. wiegen 58 g statt normalerweise 85 g.) Der L.c. zeigt hier eine auffällig feste Konsistenz und blaßgrau-rote Farbe.

Die größte Überraschung bietet der *histologische Befund* bei denjenigen Tieren dieser Gruppe, die insgesamt 43—52 Tage im Versuch waren. Hier beherrscht eine *höchstgradige entdifferenzierende Atrophie* der Mehrzahl aller Leberepithelien das Bild, kombiniert mit einer *beachtlichen Neubildung kollagenen Bindegewebes*.

Annähernd *normale Leberzellkomplexe* sind, wenn überhaupt, dann nur in der Größe eines Drittels bis höchstens der Hälfte eines konventionellen Kiernanschen Leberläppchens jeweils um die Zentralvene herum erhalten (Abb. 2). Sie weisen entweder eine rundliche oder aber eine dreieckige bis Rosetten-Gestalt auf. Ihre Abgrenzung gegenüber den atrofischen Feldern zeigt selten einen allmäßlichen Übergang, häufiger ist sie ganz scharf. Die Areale ähneln also weitgehend den bekannten Pseudolobuli einer Laennec'schen Cirrhose. Manchmal gehen benachbarte Gruppen normaler Leberzellen ineinander über. Die regelrecht gebauten Epitheliien sind groß und enthalten in mittlerer Menge Glykogen (Färbung nach BAUER). Nur wenige, gruppenförmig gelagerte Zellen sind in stärkerem Maße feintropfig verfettet.

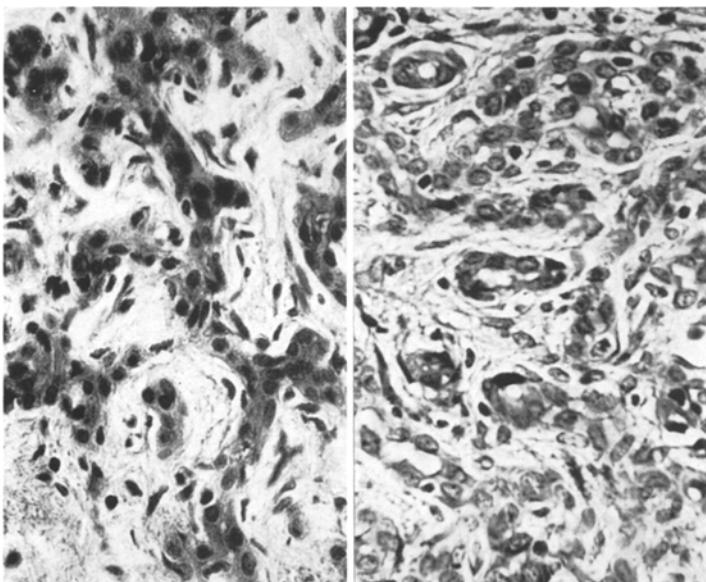


Abb. 3

Abb. 4

Abb. 3. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Solide Epithelstränge, umgeben von kollagenem Bindegewebe. Färbung: Trichromfärbung nach GOLDNER. Vergr. 392 ×

Abb. 4. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Tubuläre Epithelformationen mit umgebendem kollagenen Bindegewebe. Färbung: Trichromfärbung nach GOLDNER. Vergr. 392 ×

Sternzellen praktisch fettfrei. In den Leberzellen vorwiegend perinuklear wenig basophile Schollen (Gallocyanin-Chromalaun-Färbung). Besonderheiten der Kerne (etwa Häufung von Großkernen oder Zweikernigkeit) sind nicht auffällig.

Die an Ausdehnung stark überwiegenden *entdifferenzierten Bezirke* haben alle Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe verloren. Nirgends lässt sich auch nur eine annähernd typisch gebaute Leberepithelzelle finden (abgesehen vom unmittelbaren Randgebiet zu den normalen Leberzellkomplexen). Der größte Teil der Leber wird von *teils soliden* (Abb. 3), *teils röhrenförmigen Bildungen* (Abb. 4) eingenommen, die aus flachen bis kubischen, uncharakteristischen Zellen bestehen. Sie ähneln vielfach den bekannten sog. „Gallengangswucherungen“, liegen aber bedeutend dichter, als man diese etwa bei einer akuten gelben Leberatrophie oder Lebercirrhose zu finden pflegt (sie enthalten niemals Galle). Der Grad der Entdifferenzierung dieser Zellen, die wahrscheinlich aus Leberepithelien hervorgegangen sind (s. unten), ist verschieden.

Zweifellos kann sich bei schwacher Vergrößerung zunächst der Eindruck einer sog. Feuersteinleber aufdrängen, doch sollten unsere Befunde keinesfalls mit einer

solchen verwechselt werden, da das im kollagenen Grundgewebe liegende epithiale Parenchym bei der connatalen Syphilis niemals den Charakter des eigentlichen Leberepithels verliert.

Glykogen ist in den entdifferenzierten Zellen praktisch nicht nachweisbar (dem widerspricht nicht ein geringer Glykogenbefund in ganz vereinzelten, weniger atrophischen Zellen). Die Epithelien sind frei von histologisch nachweisbarem Fett. Dagegen ist ein (oft gruppiert liegender) Teil der Bindegewebszellen (unter denen sich sicherlich auch ehemalige Sternzellen befinden) recht stark mit feinen Fettropfen beladen. Gar nicht selten sind lymphocytoide Zellen von Epithelien phagocytiert; sie liegen meist in Vacuolen. Auch intracelluläre hyaline Tropfen sind vereinzelt vorhanden.

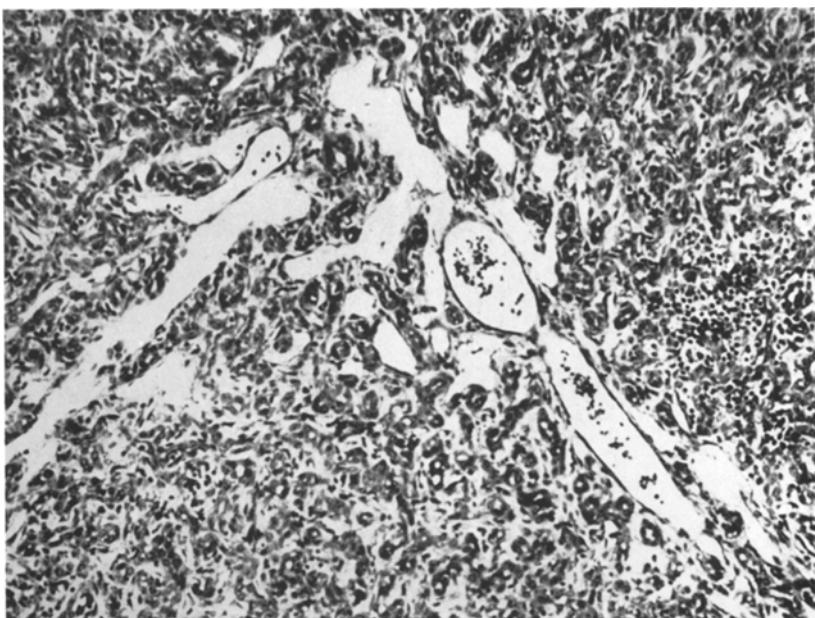


Abb. 5. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Fast cavernös erweiterte Pfortaderäste im Bereich der ehemaligen Läppchenperipherie. Färbung: Trichromfärbung nach GOLDNER. Vergr. 160 ×

Das entdifferenzierte Parenchym ist in *großfaseriges, kollagenes Gewebe* eingelagert, das die einzelnen Epithelstränge und -röhren durch breite Faserbündel voneinander isoliert (Abb. 3). Die gegenüber der Norm stark vermehrten Bindegewebsfasern gehen kontinuierlich in die des periportalen Gewebes über, doch so, daß eine Abgrenzung noch möglich ist. Das Glissonsche Gewebe ist an sich kaum verbreitert und wird niemals von Herden normalen Lebergewebes begrenzt.

Bemerkenswert sind *stark erweiterte Blutgefäße*. Sie liegen teils in Gruppen subkapsulär, häufiger aber in langen Zügen im Leberinnern beieinander und bevorzugen die Zone I des Rappaportschen Läppchens (Abb. 5). Die Gallengänge des periportalen Gewebes sind stets unauffällig.

Betrachtet man Lebern anderer Tiere dieser Gruppe (nach *längerer Versuchsdauer* von 61—112 Tagen), so sind die atrophischen, fibrosierten Bezirke weniger umfangreich. Jetzt drängt sich eine Ähnlichkeit mit einer *portalen Cirrhose* auf (Abb. 6). Die breiten entdifferenzierten Bezirke mit ihren kräftigen Bindegewebs-

zügen, von den periportalen Feldern noch abgrenzbar, liegen jetzt fast ausschließlich im Bereich der Zone I (bis II) des Rappaportschen Leberläppchens. Sie umgrenzen also ähnlich wie in der Schweineleber klassische Kiernansche Läppchen. Hinweise auf eine größere Ausdehnung des Fibrosegebiets in früheren Wochen finden sich nicht. In manchen Fällen sind dichte Rundzellinfiltrate in das periportale Gewebe eingelagert.

Ein in diese Gruppe gehöriges Tier starb schon nach 42 Tagen an einer intercurrenten Pleuropneumonie. Es zeigt zusätzlich frische, sektorförmige Gruppennekrosen, die vereinzelt zu Massennekrosen konfluieren.

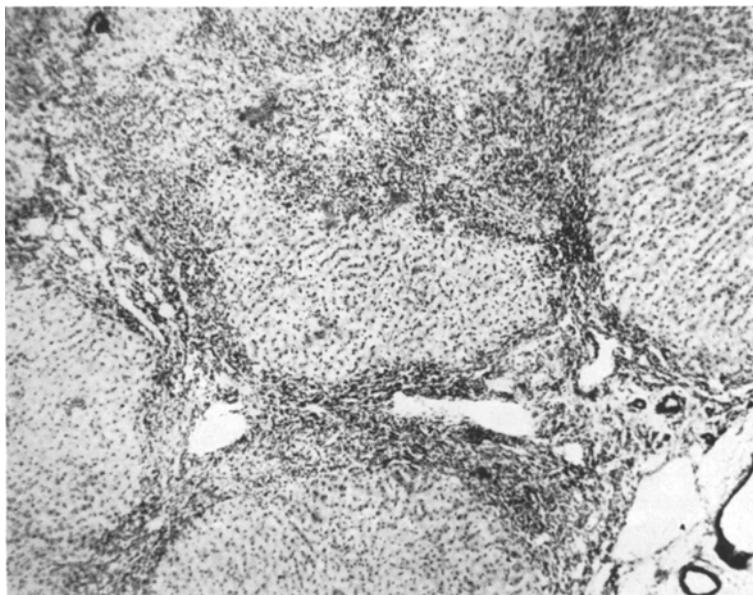


Abb. 6. Lobus caudatus. Leberläppchenstrukturen nach Art einer portalen Lebercirrhose.  
Versuchsdauer: 18 Wochen nach der Pfortaderdrosselung. Färbung: HE. Vergr. 72 ×

[Als Sonderbefund liegt bei einem weiteren spontan verstorbenen Tier (39 Tage post operationem) eine *totale Nekrose* des L.c. vor: Makroskopisch umschließt eine derbe bindegewebige Kapsel einen weißgelblichen dicklichen Brei. Eine histologische Untersuchung erfolgte nicht.]

2. Die Oberlappen (Lob. dext. med., Lob. sin. med. et lat.) zeigen unterschiedliche Bilder je nach der verschiedenen Versuchsdauer.

a) Nach 5 Std bis 5 Tagen (vgl. die entsprechende Gruppe 1a beim L.c.) sind in den makroskopisch unauffälligen O.L. histologisch vor allem *sektorförmige Gruppennekrosen* ausgebildet.

Sie stoßen meist unmittelbar an die Zentralvene an, liegen mehrfach aber auch im intermediären Läppchenbereich. Sie sind recht zahlreich (nur ein Tier zeigt sie spärlich); bei zwei Tieren konfluieren sie zu kleineren Massennekrosen. Je nach ihrem Alter sind Acidophilie und Kernschwund, Leukocytenreaktion und saumförmige Verfettung der Umgebung verschieden stark entwickelt. Regelmäßig sind die Leberepithelien feintropfig verfettet, meist sogar erheblich. Überwiegend liegt dabei ein zentraler bzw. intermediärer, meist perivasculärer Verfettungstyp vor. (Niemals periphere Verfettung!) Bei drei Tieren Sternzellverfettung. Geringer Glykogen-, mäßiger RNS-Gehalt der Leberzellen (bei getöteten Tieren).

b) Nach *längerer Versuchsdauer* (45—140 Tage) zeigen die O.L. makroskopisch eine *Atrophie*. Ihr Absolutgewicht insgesamt ist auf 62,0 g (bei den Tieren mit Hyperplasie des L.c.) bzw. sogar auf 58,0 g (bei den Tieren mit Atrophie des L.c.) abgesunken. Das Normalgewicht der O.L. beträgt 85,0 g.

Histologisch finden sich in den O.L. etwas unterschiedliche Bilder, abhängig davon, ob der zugehörige L.c. entweder eine Hyperplasie oder aber eine entdifferenzierende Atrophie aufweist.

α) Im erstenen Falle (Hyperplasie des L.c.) sind die Befunde unbedeutend: Einige Einzelzellenkrosen, noch seltener Einzelzellverfettung, fast stets Sternzellverfettung.

β) Bei entdifferenzierender Atrophie des L.c. ist auch in den O.L. eine gewisse Atrophie der Zellen festzustellen, die manchmal die Läppchenzentren bevorzugt. Eine mäßige Erweiterung der zentralen Abschnitte der Sinusoide ist nur bei spontan verstorbenen Tieren zu finden. Die Zahl der zweikernigen Zellen scheint etwas vermehrt.

(Bei dem einen Tier mit Totalnekrose der L.c. gleichen die Befunde in den O.L. den unter β) vorstehend beschriebenen).

**II. Drosselung der gesamten Pfortader.** In der Gruppe der Gegenversuche mit Drosselung der *gesamten Pfortader* (also ohne Sonderstellung des L.c., s. Abb. 1 II) sind die Befunde in allen Leberlappen *gleichartig* und ähneln weitgehend den unter 2a und b beschriebenen. Entsprechend der unterschiedlichen Versuchsdauer sind auch hier die Bilder verschieden:

a) Nach *kürzerer Versuchsdauer* (bis zu 7 Tagen, 15 Tiere) sind einige pathologische Veränderungen zu verzeichnen.

So finden wir einige Stunden p. op. neben vielen sog. dunklen Leberzellen einige Einzelzellenkrosen (teilweise mit Leukocyten), ferner eine leichte periphere Verfettung.

Nach 1—4 Tagen liegen dagegen recht viele *Gruppennekrosen* (mit Bevorzugung der Läppchenzentren) vor. Beachtlich ist eine eindeutige *zentrale Verfettung* (zusätzlich manchmal Sternzellverfettung). Ganz allgemein sind die Zellen mäßig atrophisch und sehr glykogenarm.

5—7 Tage p. op. (zwei Tiere) treten wieder Einzelzellenkrosen an die Stelle der Gruppennekrosen. Nur noch leichte, feinstkörnige läppchenzentrale Verfettung. Auffällig ist eine erhebliche proliferative Tendenz der Sternzellen, die bis zur Bildung prächtiger mehrkerniger Riesenzellen führt.

b) Nach *längerer Versuchsdauer* (8—56 Tage, 8 Tiere) liegen praktisch normale Befunde vor.

Nur vereinzelt ist (in den ersten Wochen p. op.) noch eine unbedeutende läppchenzentrale Verfettung angedeutet; außerdem leichte Zellatrophie, geringer Glykogengehalt. 45 bzw. 56 Tage postoperativ kann auch der erfahrenste Untersucher keinerlei Unterschiede zu Kontrolllebern mehr feststellen (reichlicher Glykogengehalt). Auch gleicht das histologische Bild des L.c. völlig dem der O.L.

## B. Histochemische Befunde

Die Aktivitätsangaben der Fermente beziehen sich jeweils auf eine größere Anzahl untersuchter Lebern von Normaltieren. Auf diese umfangreichen fermenthistochemischen Befunde kann hier jedoch aus Gründen der Platzersparnis nicht näher eingegangen werden.

**I. Isolierte Drosselung des die Oberlappen versorgenden Pfortaderhauptastes.**  
 1. *Lobus caudatus*. a) In den *ersten 5 Tagen* nach Drosselung ergeben sich verschiedene Abweichungen vom Normalwert. (Dies gilt auch für das erhaltene Gewebe der Fälle mit Massennekrosen.)

Innerhalb der nekrotischen Gewebsanteile ist kaum noch eine Fermentaktivität nachweisbar, während die *Randzone zu den Nekrosen* oftmals eine deutlich gesteigerte Reaktion zeigt. Dies trifft nahezu für alle Fermente zu, wird aber besonders deutlich bei der Darstellung der Succinodehydrogenaseaktivität. Die *Einzelzellenkrosen* und *einzelnen verfetteten Zellen* der Leber lassen sich mit den konventionellen fermenthistochemischen Methoden nicht erfassen.

Wir glauben uns auf Grund der Gleichsinnigkeit der Veränderungen berechtigt, die Fermentaktivitäten der Lebern der ersten fünf Versuchstage zusammengefaßt zu besprechen, obgleich geringfügige Schwankungen vorhanden sind (und beziehen in diese Zusammenfassung das erhaltene Gewebe der Fälle mit Massennekrosen ein).

Allgemein ist ein Abfall der *Reaktion der Dehydrogenasen, der Diaphorasen und der Cytochromoxydase* zu beachten, also von Fermenten, die am Energiestoffwechsel der Zelle beteiligt sind. Eine Ausnahme macht dabei die *Milchsäuredehydrogenase*, die eine unverändert deutliche Reaktion erkennen läßt. Die übliche Aktivitätsverteilung innerhalb des Leberläppchens ist jedoch bei allen Fermenten weitgehend erhalten geblieben.

Die histochemisch darstellbaren *freien SH-Gruppen* zeigen unwesentliche Veränderungen, ebenso die *Lipase*.

Die *Naphthylesterase* zeigt kaum Veränderungen ihrer Gesamtaktivität, obgleich innerhalb des Leberläppchens die normalerweise centroacinäre Betonung zugunsten einer läppchenuniformen Reaktion verschoben wurde.

Eine mittelgradige Abnahme der Aktivität ist bei der *sauen Naphthylphosphatase* und bei der *Fructose-1,6-Diphosphatase* festzustellen. Die *alkalische Phosphatase* läßt eine geringgradige Aktivitätssteigerung beobachten. Die übrigen untersuchten Fermente zeigen keine Veränderungen gegenüber der in Normallebern festgestellten Aktivität.

b) Nach *längerer Versuchsdauer* ergeben sich auch histochemisch grundsätzlich zwei verschiedene Gruppen:

α) Die Fälle mit *Hyperplasie* sind wenig eindrucksvoll. Grundsätzlich liegt eine *gering verstärkte Reaktion sämtlicher Fermente* gegenüber der Norm vor. Besonders betrifft dies die ATP-hydrolysierenden Fermente sowohl bei pH 7,4 als auch bei pH 9,4 und die alkalische Phosphatase sowie die Fermente der biologischen Endoxydation.

Da nach PĄDKULA und HERMANN am ATP sicher auch die alkalische Phosphatase angreift, müssen wir wohl annehmen, daß die Verstärkung ersterer Reaktionen auf eine verstärkte alkalische Phosphataseaktivität zurückzuführen ist. Dafür sprechen sämtliche vergleichend angestellten Kontrolluntersuchungen.

β) In Übereinstimmung mit den histologischen Bildern waren bei unseren Fällen mit *entdifferenzierender Atrophie* die interessantesten histochemischen Befunde zu erheben.

Bei denjenigen Tieren, die 43—52 Tage im Versuch waren, beeindrucken die histochemischen Reaktionen des erhaltenen Gewebes, des entdifferenzierten epithelialen Gewebes, des Bindegewebes sowie der Bestandteile des periportalen Feldes durch eine oft *ganz erhebliche Diskordanz* untereinander.

Die *Cytochromoxydase* zeigt im erhaltenen Gewebe eine deutlich verstärkte, im entdifferenzierten Epithel und Bindegewebe dagegen fast negative Reaktion. Sehr gering ist sie in den Gallengangsepithelien und Gefäßwänden. Beide *Diaphorasen* (I und II) lassen im erhaltenen Gewebe ebenfalls eine gegenüber der Norm verstärkte Reaktion erkennen. In den Randzonen fallen häufig noch wesentlich gesteigert reagierende, meist zweikernige Einzelzellen auf. (Bedeutung dieser Befunde s. BENEKE und SIMON). Die entdifferenzierten Epithelien verhalten sich bei beiden Fermenten unterschiedlich.

Während die Diaphorase I im Cytoplasma dieser Zellen noch eine mittelstarke Reaktion erkennen läßt, finden sich bei der Diaphorase II nur Spuren eines Reaktionsproduktes in ihnen (Abb. 7). Im dazwischenliegenden Bindegewebe läßt sich keine Reaktion nachweisen. Das Epithel der Gallengänge reagiert relativ stark, die Muscularis der Gefäße mittelstark.

Die *Succinodehydrogenase* (dargestellt mit Tetrazolpurpur) lässt im erhaltenen Gewebe eine für Kaninchenlebern *ungewöhnlich starke Reaktion* in Form eines blau-violetten, fein- bis grobgranulären Niederschlages erkennen. Im Bereich der Randzone zwischen erhaltenem und entdifferenziertem Gewebe wird diese ersetzt durch eine mehr homogen, jedoch intensiv rot gefärbte Reaktionsform, die sich immer weiter abschwächend im entdifferenzierten Gewebe verliert, wobei mit dieser Methodik nicht sicher zwischen entdifferenziertem Epithel und Bindegewebe unterschieden werden kann. Die Darstellung des Fermentes mit dem MTT-Salz weist aber auf eine schwache Reaktion im entdifferenzierten Epithel

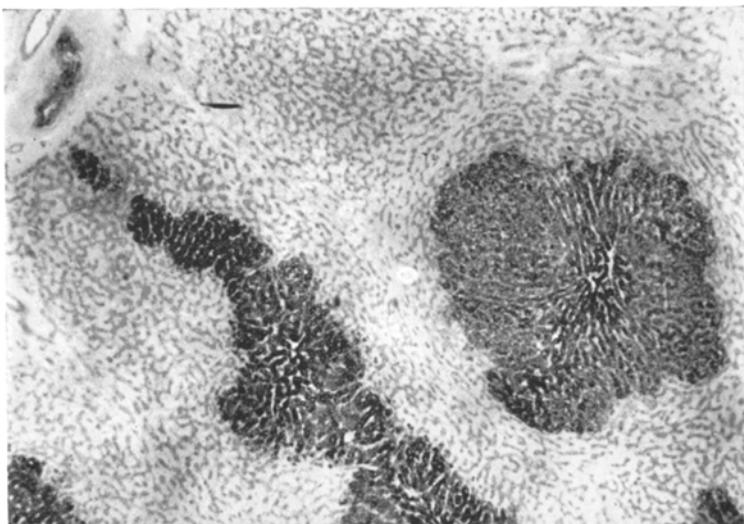


Abb. 7. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Darstellung der Diaphorase-II-Aktivität nach SCARPELLI, HESS und PEARSE. Stark gesteigerte Aktivität in den erhaltenen Leberparenchyminseln. Geringgradige Fermentaktivität im entdifferenzierten Gewebe. Vergr. 36 ×

bei fehlender Reaktion im Bindegewebe hin. Auffallend ist auch hier eine starke Aktivität der Gallengangsepithelien. (Gefäße weitgehend normal.)

Andere *Dehydrogenasen* ( $\alpha$ -Glycerophosphatdehydrogenase, Milchsäuredehydrogenase, Glutaminsäuredehydrogenase) zeigen im Gegensatz zu den oben beschriebenen Fermenten (die Succinodehydrogenase nimmt innerhalb der Dehydrogenasen eine gewisse Sonderstellung ein) bei einer deutlich verstärkten Reaktion im erhaltenen Gewebe eine noch als mittelstark anzusprechende Reaktion in den entdifferenzierten Epithelien, während in den Bindegewebszellen nur Spuren des Reaktionsproduktes nachweisbar sind.

Dies wird besonders deutlich, wenn man bei stärkeren mikroskopischen Vergrößerungen die Reaktionsprodukte abschätzend auf die Zellgröße bezieht und dieses Verhältnis mit erhaltenen Leberparenchymzellen vergleicht. Besonders für die Milchsäuredehydrogenase scheint die Reaktion im Cytoplasma entdifferenzierter Epithelzellen sogar stärker als in unveränderten Leberzellen zu sein (Abb. 8). Die Gefäße und das Gallengangsepithel im portalen Feld zeigen eine deutliche Reaktion, wenn auch hier mehr in einem blauvioletten Farnton gegenüber dem blauschwarzen der Leberepithelien.

Die *Monoaminoxydase* lässt im erhaltenen Gewebe eine starke Reaktion des Cytoplasmas, in den entdifferenzierten Epithelien und im Bindegewebe dagegen

nur Spuren einer Fermentaktivität erkennen. Die Aktivität im Gallengangsepithel ist gering.

Bei einer starken Reaktion der *Naphthylesterase* im Cytoplasma des erhaltenen Parenchyms findet sich im Epithel der entdifferenzierten Bezirke eine gering- bis mittelgradige Reaktion, während in den Bindegewebzellen dieser Bezirke nur Spuren nachweisbar sind. (Aktivität der Gallengangsepithelien und der Gefäße im portalen Feld normal.)

Die *Lipase* zeigt eine mittelstarke Aktivität im erhaltenen Parenchym, die auch noch geringgradig bei fehlendem exogenem Substrat nachweisbar ist, nicht

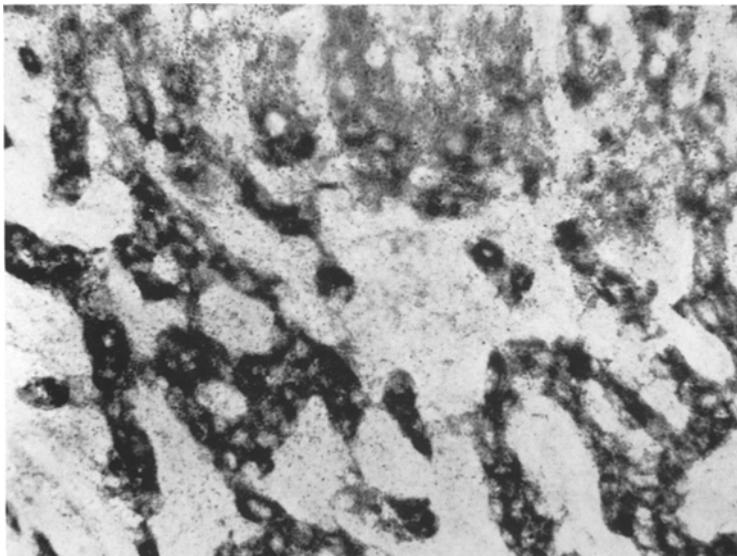


Abb. 8. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Darstellung der Milchsäuredihydrogenase-Aktivität nach HESS, SCARPELLI und PEARSE. Grenzgebiet zwischen erhaltenem und entdifferenziertem Gewebe. In letzterem (untere Bildhälfte) deutlich verstärkte Aktivität gegenüber dem weitgehend unveränderten Leberparenchym (obere Bildhälfte). Vergr. 448 ×

jedoch nach Hitzeinaktivierung. Im entdifferenzierten Gewebe ist eine deutlich verringerte Reaktion festzustellen, wobei nicht genau entschieden werden kann, welcher Anteil auf das Epithel bzw. auf die Bindegewebzellen entfällt. Die gleichstarke Aktivität ist auch ohne exogenes Substrat zu beobachten. Nach Hitzeinaktivierung negative Reaktion.

Die *saure Phosphatase* (Bleiphosphat-Methode) lässt im erhaltenen Leberparenchym eine etwa Normalgewebe entsprechende Reaktion erkennen, wobei das gelbliche, grobgranuläre Reaktionsprodukt im Cytoplasma der Zellen eine gewisse peribiliäre Anordnung erkennen lässt. Die saure Naphthylphosphatase weist in diesen Abschnitten eine etwas verstärkte Reaktion auf. Eine sehr starke Reaktion, verglichen mit der normalen Lebergewebes, zeigen die entdifferenzierten Bezirke sowohl im Epithel wie auch im Bindegewebe (Abb. 9), in letzterem sowohl innerhalb von Zellen wie auch an Fasern. Die saure Naphthylphosphatase lässt im entdifferenzierten Epithel eine sehr starke Reaktion, im Bindegewebe eine mittelstarke erkennen. Bemerkenswert ist bei beiden sauren Phosphatasen eine deutliche Reaktion in den Epithelien der Gallengänge.

Die Reaktion der *Adenosinmonophosphatase* ist im erhaltenen Gewebe kaum abweichend von normalem Lebergewebe. Eine äußerst starke Aktivität jedoch findet sich in den entdifferenzierten Zonen und dort wiederum besonders in den Epithelien, etwas schwächer in den Zellen des Bindegewebes. Innerhalb der Zellen ist das Maximum der Aktivität im Cytoplasma nachweisbar.

Von Bedeutung erscheint uns, daß sich diese starke Reaktion kontinuierlich in das Bindegewebe fortsetzt, das die Gallengangsepithelien des periportalen Feldes umgibt, während diese selbst nur eine mittelstarke Aktivität zeigen. Vereinzelt bestehen auch kontinuierliche

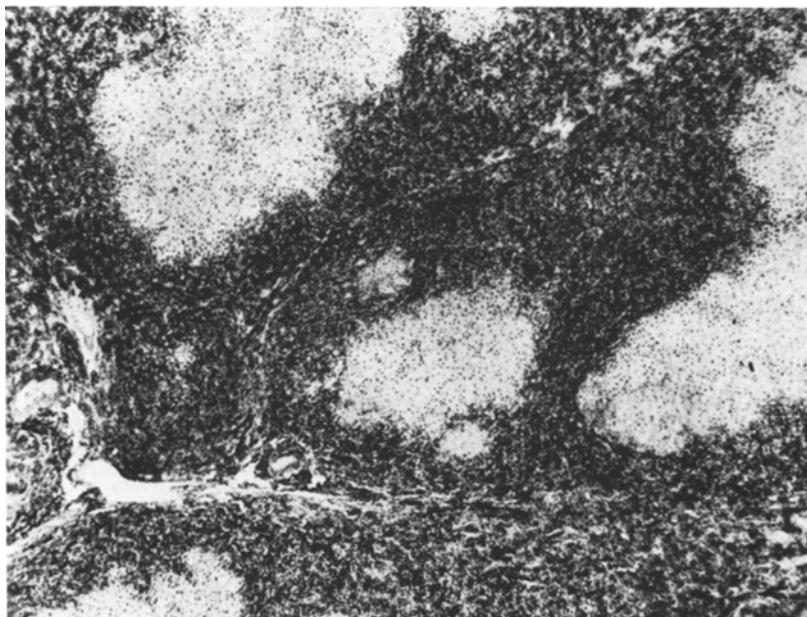


Abb. 9. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Aktivität der sauren Phosphatase nach GOMORI, modifiziert nach Angaben von DEANE, BARRNETT und SELIGMAN. Stark gesteigerte Fermentaktivität in den entdifferenzierten Abschnitten bei geringer Aktivität im erhaltenen Gewebe (helle Inseln). Vergr. 39 ×

Übergänge zu den ebenfalls sehr stark reagierenden Zentralvenenwänden. Eine sehr geringe Reaktion findet sich nur noch im Cytoplasma und Kern, wenn das Adenosinmonophosphat im Inkubationsmedium durch Glycerophosphat ersetzt wird, vollkommen fehlt oder die Schnitte nur im Kobaltnitrat eingestellt werden. Daher muß die Reaktion der AMP-ase in den beschriebenen Gewebsarealen als spezifisch angesehen werden.

Bei der *Adenosintriphosphatase* (bei pH 7,4) weicht das erhaltene Leberparenchym im L.c. in seiner relativ starken Aktivität kaum von der des Normalgewebes ab. Das schwarzbraune, fein- bis grobgranuläre Reaktionsprodukt ist vorwiegend peribiliär gelagert. Diese Topographie wird noch deutlicher in den Randzonen zum entdifferenzierten Gewebe. Letzteres selbst läßt eine noch deutlich gegenüber dem erhaltenen Gewebe verstärkte Reaktion sowohl im Cytoplasma der Epithelien wie auch im Bindegewebe erkennen, ohne daß man hier von einer „peribiliären“ Anordnung sprechen könnte.

Im Bindegewebe scheint oftmals eine Fermentlokalisation entlang von Fasern vorzuliegen. Im Gegensatz zur AMP-ase läßt sich hier die Fermentaktivität der entdifferenzierten Areale gut vom Bindegewebe des portalen Feldes quantitativ unterscheiden (in letzterem bedeutend

stärker mit Maximum um die Gallengänge). Auch bei dieser Reaktion zeigen die entsprechenden Kontrolluntersuchungen (s. Methodik) nur eine schwache, gleichmäßige, unspezifische Reaktion.

Die *Fructose-1,6-Diphosphatase* läßt im erhaltenen Gewebe die gleiche mittelstarke Reaktion (braunes, grobscholliges Reaktionsprodukt im Cytoplasma, Kerne schattenhaft braun) erkennen. In den entdifferenzierten Epithelien ist die Aktivität dieses Fermentes etwas stärker, während die Bindegewebsanteile kaum eine Reaktion zeigen. Eine leichte stärkere Reaktion ist im Bindegewebe der portalen Felder bei schwacher Aktivität des Gallengangsepithels zu finden.

Sehr interessant sind die Befunde der *Adenosintriphosphatase bei pH 9,4*.

Die Reaktion ergibt ein braunschwarzes Produkt, das teilweise diffusocellulär das Cytoplasma der Leberzellen ausfüllt. Jedoch besteht *peribiliar eine solche Aktivitätskonzentration*, daß die intralobulären Gallekapillaren zur Darstellung kommen. Dieses Verhalten zeigt sich bei den Normaltieren (gewisse Betonung der Läppchenperipherie) wie auch im erhaltenen Gewebe des L.c. Während das diffusocelluläre Reaktionsprodukt im entdifferenzierten Gewebe sowohl in Epithelien wie auch in Bindegewebszellen zwar gering vermehrt erscheint, sonst aber keine wesentlichen Befunde bietet, verdient die peribiliar konzentrierte Aktivität und die mit ihr verbundene Darstellung der Gallekapillaren besondere Beachtung. Im erhaltenen Gewebe erscheinen die Gallekapillaren sehr zart und weitgehend kontinuierlich dargestellt ohne wesentliche Verzweigungen. Im Randgebiet zum entdifferenzierten Gewebe fällt eine stärkere Verzweigung und eine gewisse Knäubebildung auf. Ihre Formen sind jedoch immer noch zart. Dieses Bild weicht im entdifferenzierten Gewebe einem groben, völlig wirr verzweigten Netzwerk, das insgesamt jedoch reduziert erscheint. Schließlich erfolgt ein kontinuierlicher Übergang durch weiterhin sich vergrößernde Capillaren in die Gallengänge des portalen Feldes. Das Epithel der interlobulären Gallengänge selbst zeigt nur eine schwache Fermentaktivität.

Die peribiliar lokalisierte Enzymaktivität ist jedoch sicher nur zu einem Teil auf eine spezifische ATP-ase bei pH 9,4 zu beziehen, da die zur Kontrolle angesetzte Glycerophosphatase (s. Methodik) hinsichtlich dieser biliären Reaktionsform das gleiche Bild entstehen läßt. Die *peribiliäre Aktivität* muß also auf eine *unspezifische Glycerophosphatase bei pH 9,4* bezogen werden.

Anders verhält es sich mit dem diffusocellulär im Cytoplasma lokalisierten Reaktionsprodukt. Dies ist bei Verwendung von Glycerophosphat als Substrat in den entdifferenzierten Bezirken und im erhaltenen Gewebe nur in Spuren nachweisbar, während es mit ATP im Inkubationsmedium doch recht stark auftritt.

Daß es sich bei der peribiliären Reaktionsform jedoch um eine echte Fermentaktivität handeln muß, zeigen die weiteren Kontrolluntersuchungen (ohne Substrat, nur Kobaltnitrat). Hier findet sich nur eine sehr geringe Reaktion gleichartig in allen Zellen, die im Cytoplasma nahezu homogen erscheint.

Die *alkalische Phosphatase* zeigt eine sehr schwache Reaktion im Cytoplasma der erhaltenen Areale (etwa analog den Kontrolltieren). Es findet sich eine deutliche Kerndarstellung. Im entdifferenzierten Gewebe zeigen die Epithelien die gleiche Aktivität wie die unveränderten Leberepithelzellen, während das Cytoplasma der Bindegewebszellen eine verstärkte Ablagerung des typischen Reaktionsproduktes erkennen läßt. Die Kerne sind auch in diesen Bereichen deutlich dargestellt. Eine peribiliäre Ablagerung des Reaktionsproduktes findet sich nicht.

Die Gallengangsepithelien zeigen eine schwache, die Zentralvenenwände eine starke Aktivität. In den Kontrollschnitten findet sich ebenfalls eine sehr schwache homogene Reaktion im Cytoplasma sämtlicher Zellen, sowie eine etwas stärkere in den Kernen. Quantitativ ist diese Reaktion jedoch geringer als in den eigentlichen Reaktionsschnitten.

Wiederum interessant ist das Verhalten der *alkalischen Naphthylphosphatase*. Das erhaltene Gewebe zeigt eine dem Normalen entsprechende, relativ starke, in den Leberzellen peribiliar angeordnete Reaktion (Abb. 10). Damit entsteht

auch hier eine Darstellung des Gallecapillarnetzes. Es ist grundsätzlich das vollkommen identische Bild wie bei der ATP-ase 9,4 bzw. bei der Glycerophosphatase 9,4. In den entdifferenzierten Epithelen ist hier jedoch die peribiliäre Aktivität wesentlich geringer als in dem erhaltenen Parenchymanteil.

Die durchgeführten *Sulphydrylgruppennachweise* zeigen zwischen dem L.c. und Normalgewebe einerseits sowie zwischen erhaltenen und entdifferenzierten Epithelen andererseits keine Unterschiede. Die Reaktion im Bindegewebe ist etwas schwächer.

Bei den Tieren mit einer geringeren Ausdehnung der entdifferenzierten Bezirke (s. oben) sind grundsätzlich die gleichen Befunde wie vorstehend zu erheben.

(Die totale Nekrose des L.c. wurde histochemisch nicht untersucht.)

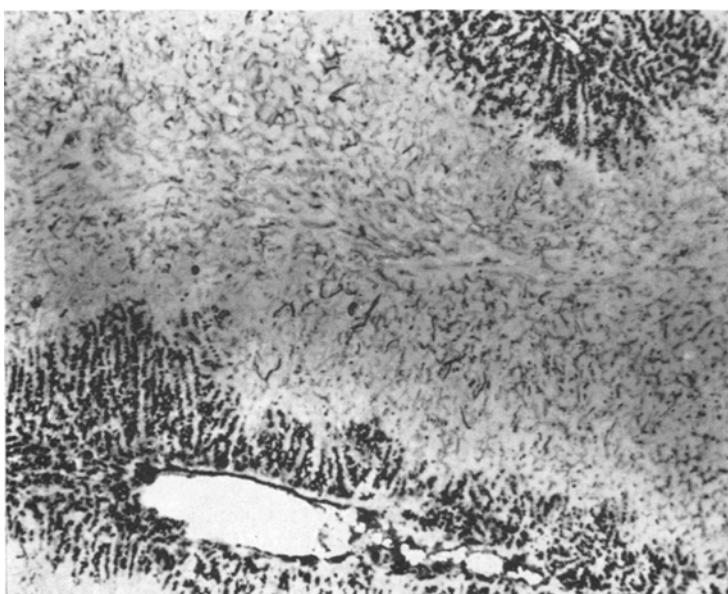


Abb. 10. Lobus caudatus mit entdifferenzierender Atrophie. Aktivität der alkalischen Naphthylphosphatase, dargestellt nach GöSSNER. Starke peribiliär lokalisierte Fermentaktivität im erhaltenen Gewebe. Schwache Reaktion in den entdifferenzierten Gewebsanteilen mit Darstellung eines wir angeordneten Gallecapillarsystems. Vergr. 39 x

2. Die histochemischen Befunde an den *Oberlappen* sind unterschiedlich je nach der Versuchsdauer.

a) In den ersten 5 Tagen, in denen mehrfach Gruppennekrosen auftreten, zeigen die *Cytochromoxydase*, die *Diaphorasen* und die *Succinodehydrogenase* im histologisch unveränderten Gewebe eine deutlich gegenüber den Normaltieren abgeschwächte Reaktion.

Die  $\alpha$ -*Glycerophosphatdehydrogenase*, die *Glutaminsäuredehydrogenase* und die *Milchsäuredehydrogenase* lassen dagegen keine Abweichungen erkennen. Die geringfügigen Veränderungen der übrigen Fermente mögen noch im Bereich normaler Schwankungsbreite liegen. Hervorzuheben wäre lediglich eine vorwiegend zentral lokalisierte Aktivitätssteigerung der alkalischen *Phosphatase*.

In den *Nekrosen* ist je nach ihrem Alter eine *schwindende oder bereits fehlende Aktivität sämtlicher Fermente* festzustellen. Die Befunde an den Randzonen zu den Nekrosen entsprechen denen, die wir schon am L.c. unter 1a geschildert haben.

b) Bei *längerer Versuchsdauer* zeigen die Oberlappen:

α) Bei Hyperplasie des L. c. *keine abweichenden Befunde* von Lebern normaler Tiere.

β) Bei entdifferenzierender Atrophie des L. c. ist die Aktivität der *Fermente der biologischen Endoxydation* (Succinodehydrogenase, Diaphorase I und II und Cytochromoxydase) gegenüber der bei Normaltieren gesteigert, während *die übrigen Enzyme* kaum Veränderungen erkennen lassen.

(Bei dem Tier mit totaler Nekrose des L. c. wurden auch die Oberlappen nicht histochemisch untersucht, da es spontan verstorben war.)

**II. Drosselung der gesamten Pfortader.** Auch bei den fermenthistochemischen Untersuchungen sind hierbei die Befunde in *O. L. und L. c. gleichartig*.

a) Innerhalb der *ersten 7 Tage* gleichen die histochemisch nachweisbaren Fermentveränderungen, abgesehen von unbedeutenden Schwankungen, denen der O.L. bei isolierter Drosselung des oberen Pfortaderastes (s. I/2/a).

b) Nach *längerer Versuchsdauer* sind fermenthistochemisch weder der L.c. noch die O.L. von den Lebern normaler Kaninchen zu unterscheiden.

### C. Sonstige Befunde

a) *Manometrische Blutdruckmessung.* Bei der blutigen Messung des Drucks in der Pfortader mit einer modifizierten Trendelenburgschen Apparatur wurden in einigen Fällen vergleichsweise die einzelnen Werte bei a) freiem Durchfluß, b) völliger Ligatur der V. portae, c) völliger Ligatur des zu den O.L. führenden Hauptastes und d) bei Drosselung desselben um etwa 75% (s. oben) bestimmt. Die uns interessierenden Maßzahlen unter d) ergaben einen Stauungseffekt von über 10%. Nähere Einzelheiten, besonders über den Verlauf der Druckkurve in späteren Versuchsetappen, werden gesondert (mit HECHT) publiziert.

b) *Elektronenmikroskopische Befunde.* Ohne einer an anderer Stelle beabsichtigten Publikation (mit DAVID) vorzugreifen, sei kurz bemerkt, daß die Zellen der Bezirke mit „entdifferenzierender Atrophie“ den letztens mehrfach beschriebenen Zellelementen der Cholangiolen ähneln. Sie liegen oft in Komplexen zu drei Elementen zusammen, werden von einer Basalmembran umgeben und begrenzen ein zentrales Lumen, in das einzelne Microvilli hineinragen.

c) *Befunde bei Anwendung von Isotopen.* Als ein weiteres Maß für den Stoffwechsel wurde der Phosphateinbau in das Lebergewebe orientierend überprüft. Dazu wurden 300  $\mu$ c P<sup>32</sup>-Pyrophosphat einem Kaninchen, dessen Pfortaderzufluß zu den O.L. 19 Wochen lang gedrosselt worden war, in die Ohrvene injiziert. Zwei nichtoperierte Kaninchen dienten als Kontrolle.

Während bei den Vergleichstieren das Verhältnis der Radioaktivität in Impulsen pro Minute je Gramm Lebergewicht (als ein Maß für den Phosphateinbau innerhalb 1 Std) von O.L. zu L.c. 1:0,7 bzw. 1:0,6 beträgt, findet sich umgekehrt bei dem Kaninchen, das infolge Drosselung des Blutzuflusses zu den O.L. eine Hypertrophie des L.c. aufweist, eine Aktivitätsdifferenz zwischen O.L. und L. c. im Verhältnis von 1:2,6.

Weitere zählmethodische und außerdem autohistoradiographische Untersuchungen werden mit WILDNER und KEMI anderen Ortes publiziert.

d) Chemische Analyse des Pfortader- und Halsvenenblutes und

e) Bakteriologie (mit HUYOFF) werden gesondert publiziert.

### Besprechung der Befunde

Zur Beantwortung unserer eingangs gestellten Frage nach den Auswirkungen aufgestauten Pfortaderblutes auf die Leber scheint sich dem unvoreingenommenen Untersucher zunächst ganz zwanglos die experimentelle Drosselung des *Hauptstammes* der Vena portae direkt anzubieten, da hierdurch ja zweifellos eine durch Aufstau bewirkte Anreicherung „schädlicher Stoffwechselprodukte“ erzielt wird.

Leider enttäuschen die Ergebnisse! Während MAPPES und WEINREICH mit gleicher Versuchsanordnung bei der Ratte überhaupt keine morphologischen Abweichungen verzeichnen, obwohl sie nachweislich (wie auch REYNELL) eine langanhaltende portale Hypertension hervorgerufen haben, finden wir gleichmäßig über alle Leberlappen verteilt wenigstens am Anfang und Ende der ersten Versuchswoche Einzelzellnekrosen, in der Mitte dieses Versuchsintervalls sogar Gruppennekrosen und zentrale Verfettung. Histochemisch reagieren die Cytochromoxydase, Diaphorase und Succinodehydrogenase deutlich abgeschwächt. Von der zweiten Woche p. op. ab zeigen die Tierlebern jedoch praktisch wieder normale Strukturen und regelrechte fermenthistochemische Funktionen.

Wegen der recht unbefriedigenden Erfolge galt es jetzt, durch einen *Kunstgriff* die Wirkung der postulierten „schädigenden Substanzen“ zu potenzieren!

Der einzuschlagende Weg war gegeben: In Modifikation einer von KETTLER im Jahre 1949 empfohlenen Versuchsanordnung wurde von uns der *zu den Oberlappen* der Kaninchenleber führende Pfortaderhauptast *um etwa 75% seines Querschnitts gedrosselt*, wogegen alle Gefäßverbindungen des Lobus caudatus völlig intakt gelassen wurden. Bei diesem Vorgehen bestand die berechtigte Hoffnung, etwaige toxische Substanzen durch die (manometrisch nachgewiesene) Stauung anzureichern, die dann *dem L. c.* durch dessen operativ nicht verengten Pfortaderast *in vermehrtem Maße zugeführt* werden.

Der Erfolg dieses experimentellen Vorgehens wird erst nach *längerer* Versuchsdauer ersichtlich, ist dann aber verblüffend! In Steigerung der Befunde der ersten Versuchstage, die jene bei der (soeben besprochenen) Drosselung der *Gesamt*-pfortader nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ übertreffen (im L.c. Einzelzellnekrosen bis Massennekrosen, diffuse Verfettung), fermenthistochemisch dagegen nur unwesentliche Abweichungen von der Norm aufweisen, zeigen *langfristige* Versuche (etwa 7 Wochen p. op. und mehr) besonders eindrucksvolle, aber nicht einheitliche Ergebnisse:

Formalgenetisch verständlich ist die *eine* Reaktionsart: Hier liegt eine eindeutige *Hyperplasie* des Lobus caudatus vor.

Wir glauben nicht von einer *Hypertrophie* sprechen zu sollen, obwohl wir Mitosen vermißt haben. Die Epithelien des L.c. sind aber nicht etwa vergrößert, sondern klein. Da jedoch eine eindeutige Gewichtszunahme des L.c. vorliegt (durchschnittlich 58,0 g statt 19,0 g!), müssen Zellvermehrungsvorgänge vorliegen, deren Kinetik wir nicht erfaßt haben. In weiteren Untersuchungen muß diese Frage durch Kernmessungen usw. geklärt werden. Eine erhebliche Hyperplasie des L.c. bei Drosselung der zu den O.L. führenden Gefäße erzielte auch LÖWE.

Völlig überrascht haben uns die Befunde bei den *anderen* Fällen, die statt der Hyperplasie schon makroskopisch eine gewisse *Atrophie* (besonders des L.c., aber auch der O.L.) erkennen ließen. Die Gewichtszahlen bestätigen den makroskopischen Eindruck (der L.c. wiegt durchschnittlich 13,0 g statt 19,0 g; die O.L. 58 g statt 85 g).

Die histologischen Bilder sind beeindruckend: Wie im vorigen Abschnitt detailliert geschildert, kombinieren sich im L.c. *entdifferenzierende Atrophie mit auffälliger Vermehrung kollagenen Bindegewebes*.

Formalgenetisch haben wir uns zur Deutung der Befunde als einer entdifferenzierenden *Atrophie von Leberepithelien* entschließen müssen; denn die Annahme einer Wucherung von Gallengängen schien uns nicht vertretbar. Dazu bestimmte uns unter anderem mit einem gewissen Vorbehalt das Verhalten der ATP-ase und alkalischen Naphthylphosphatase. Elektronenmikroskopisch läßt sich leider keine eindeutige Aussage machen, da die Befunde eine Zwischenstellung zwischen Leberepithelien und Gallengängen einnehmen, wie es auch die übrigen histochemischen Ergebnisse nahelegen (s. unten). Einen völlig sicheren Beweis für die Leberepithelnatur haben wir also nicht.

Auch *fermenthistochemisch* liegen überraschende Befunde vor: Nach anfänglichem Abfall der für die Energiegewinnung des Gewebes wichtigen Dehydrogenasen, Diaphorasen und Cytochromoxydase (eine Ausnahme bildet die Milchsäuredehydrogenase) kommt es im Leberparenchym des hyperplastischen L.c. bzw. in den erhaltenen Leberparenchyminseln (und zusätzlich in den O.L., s. unten) bei den Tieren mit entdifferenzierender Atrophie zu einer *Aktivitätssteigerung* dieser Fermente (diese ist eindrucksvoller bei den Fällen mit entdifferenzierender Atrophie).

Wir glauben in diesem Verhalten eine Art von Anpassung an die veränderten Bedingungen zu sehen. Allerdings weisen uns Befunde wie z.B. bei der alkalischen Phosphatase (bei Hyperplasie) und auch anderer Fermente (bei entdifferenzierender Atrophie) darauf hin, daß immer noch eine gewisse, scheinbar latente Schädigung besteht. Es handelt sich also keineswegs um „normales“ Gewebe.

Vollkommen anders stellt sich das histochemische Verhalten der von uns beschriebenen Epithelschläuche und -stränge in den *entdifferenzierten Partien* dar. Wollte man versuchen, diese fermenthistochemischen Reaktionen einzuordnen in die bekannter normaler Leberstrukturen, so würden sie qualitativ etwa eine Mittelstellung zwischen dem funktionellen Verhalten von Leberepithelzellen und Gallengängen einnehmen. Das erinnert an die elektronenmikroskopischen Befunde (s. oben).

Es läßt sich sogar vermuten, daß die entdifferenzierten Zellen ihre Fähigkeit zu oxydатiven Stoffwechselleistungen erheblich eingebüßt haben, eine Vermutung, die jedoch mit dieser Methodik im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht bewiesen werden kann.

In Parallele zu den Befunden am nicht atrofischen Parenchym des L.c. stehen die der zugehörigen O.L. Während bei der Hyperplasie die Anpassungsreaktion anscheinend auf den L.c. beschränkt bleibt (d.h. die O.L. normal reagieren), greift die beachtliche fermenthistochemische Umstellung der restlichen Epithelinseln bei den Fällen mit entdifferenzierender Atrophie des L.c. auch auf die O.L. über: (in Form einer Aktivitätssteigerung der Dehydrogenasen, Diaphorasen und Cytochromoxydase). Man könnte dieses Verhalten als eine gewisse Kompensation bei Ausfall funktionstüchtigen Parenchyms im L.c. deuten.

Fermenthistochemisch scheinen also *zwei grundlegend verschiedene Reaktionstypen* der Tiere möglich zu sein: Einmal *Anpassung* an die veränderten Verhältnisse durch Aktivitätssteigerung der Fermente bei Hyperplasie des L.c.; zum anderen abwegige fermenthistochemische Reaktionen bei *Degeneration* weiter Parenchymanteile des L.c., wobei dann die Anpassungsreaktion vom Restparenchym des L.c. wie von den O.L. getragen wird.

Die *kausale Deutung* unserer Versuchsergebnisse ist schwierig und bedarf weiterer detaillierter Untersuchungen. Wie schon KETTLER (1949) ausführlich begründet hat, müssen die bei *kurzfristigen* Versuchen auftretenden Einzelzellnekrosen als Folge *toxischer Einwirkungen* aufgefaßt werden. Eine hypoxämische Genese ist aus gutem Grund abzulehnen.

Die bei *langfristigen* Versuchen einsetzende *Hyperplasie* des L.c. kann zwanglos als Folge einer funktionellen Anpassung an vermehrte Arbeitsanforderung gedeutet werden. Hat doch der L.c. angenähert diejenige Blutmenge *zusätzlich* zu „verarbeiten“, die den O.L. infolge der Drosselung ihres zuführenden Pfortaderastes entgeht. Das besagen auch unsere Versuche mit P<sup>32</sup>. Eine gewisse Analogie zur vicariierenden *Hypertrophie* einer Niere nach Exstirpation der anderen drängt sich auf.

Für die Entstehung der auffälligen Befunde einer mit Bindegewebsentwicklung gekoppelten entdifferenzierenden *Atrophie* nebst abweichendem fermenthistochemischen Verhalten müssen wir hingegen eine einigermaßen begründete Erklärung schuldig bleiben. Natürlich ist es verlockend, den Schwund von Leberparenchym auf die Wirkung toxischer, aus dem Darmkanal stammender, mit dem Pfortaderblut in die Leber angefluteter Stoffe zu beziehen.

Hierfür sprechen manche morphologischen Zeichen. So kann man aus der *auffälligen Weite* der im Rappaportschen Raum I gelegenen Blutgefäße (s. Abb. 5) auf ein vermehrtes Eintreten von Pfortaderblut schließen. Hier bestehen Hinweise auf die Meinung MOSCHCOWITZS! Weiterhin legt das stets *peripherie* Vorkommen der entdifferenzierten Bezirke den Gedanken nahe, hier die erste Auswirkung der Noxe anzunehmen. Entsprechend sind die gut erhaltenen, auch fermenthistochemisch einigermaßen normalen Parenchymrestinseln ganz eindeutig stets um die *Zentralvene* zu finden.

Schließlich muß auf die früheren Versuche KETTLERS hingewiesen werden, bei denen die Tiere nach plötzlicher Freigabe einer mehrstündigen portalen Stauung perakut verstarben, was als Folge einer Überschwemmung mit Giftstoffen gedeutet wurde. Leider können wir chemisch genau definierte Substanzen, denen eine solche toxische Wirkung mit Recht zugeschrieben werden könnte, noch nicht benennen.

Die naheliegende Annahme, es handle sich überwiegend um Ammoniak, ist keinesfalls schon fest begründet. Nach kurzfristiger Einwirkung haben DAVID und KETTLER jedenfalls andersartige elektronenmikroskopische Befunde erhalten.

Die in unseren Versuchen eindeutig *primäre* Pfortaderhypertension kann als solche lediglich für den L. c. von *direkter* Bedeutung sein, und zwar nur bei alleiniger Ligatur des zu den O.L. führenden Pfortaderhauptastes. Ob allerdings, wie das BARONE und BATOLO meinen, allein der vermehrte portale Afflux direkt schädigend wirkt, ist sehr diskutabel. Eine simple „Druckwirkung“ anzunehmen, ist unzulässig, da wir sonst der Stauungsleberähnliche Bilder sehen müßten. Über experimentelle portale Hypertension berichten im übrigen COHN und PARSONS, POPPER und SCHAFFNER sowie TAYLOR.

Für die hohe Sterblichkeit in der kritischen ersten Phase unserer Versuche (erste 4 Versuchstage) hingegen ist der Eingriff am portalen Kreislauf sicherlich von Bedeutung, da er zu kollapsähnlichen Zuständen führen kann. Ferner bewirkt die Drosselung gleichzeitig einen Aufstau der postulierten „toxischen Produkte“.

Recht bedrückend ist unsere augenblickliche Unfähigkeit, eine Erklärung dafür abzugeben, warum bei gleicher Versuchstierart und weitestgehend identischer

Versuchsdurchführung und -dauer einmal eine Hyperplasie, ein andermal hingegen eine so eindrucksvolle Atrophie auftritt. Noch wissen wir keine plausible Begründung dafür. Es dünkt uns unbefriedigend, allein konstitutionelle Unterschiede der Tiere anzunehmen. In der Literatur haben wir analoge Untersuchungen nicht gefunden.

Von einer statistischen Sicherung unserer Ergebnisse haben wir absehen zu können geglaubt. Sind doch die eindeutigen Befunde unserer länger überlebenden Tiere in solch prägnanter Koppelung von charakteristischem histologischem Bild mit gezielter Lokalisierung allein im L.c. bei unseren Kontrolltieren niemals spontan aufgetreten. Auch andere Autoren haben solche Befunde noch nie beschrieben.

Am Schluß scheint es verlockend zu sein, Parallelen zur Genese einer *Lebercirrhose* zu ziehen. Auf gewisse Ähnlichkeiten teils mit der Feuersteinleber, teils einer portalen Cirrhose haben wir an gegebener Stelle mit gebotener Zurückhaltung hingewiesen. Doch zögern wir, etwa einen neuen Entstehungsmodus einer Cirrhose anzunehmen. Dazu liegen die Dinge viel zu kompliziert! Immerhin halten wir es für möglich, einen Faktor entdeckt zu haben, der entweder *unterstützend* bei der Entstehung einer Lebercirrhose wirkt oder aber für ihre *Progredienz* dann wirksam werden könnte, wenn die primäre, d. h. den anfänglichen Umbau auslösende Ursache (z. B. eine Virushepatitis) später weggefallen ist. Die Wirkung „toxischer Substanzen“ (allerdings nicht enterogener Natur) wird in der von BÖRNER zitierten Einteilung des Internationalen Komitees für Klassifizierung und Nomenklatur der Lebercirrhosen (befürwortet vom 5. Panamerikanischen Kongreß für Gastroenterologie in Havanna im Jahre 1956) als möglich erachtet.

### Zusammenfassung

Durch Drosselung des zu den Oberlappen der Kaninchenleber ziehenden Hauptastes der V. portae um etwa 75 % wird ein Aufstau des Pfortaderblutes erzielt, das jetzt in vermehrtem Maße dem Lobus caudatus zuströmt. Hier finden sich nach kurzem Versuchsintervall Nekrosen und diffuse Verfettung, bei langfristigen Versuchen dagegen zwei verschiedene Reaktionen: Bei der einen Tiergruppe entsteht eine beachtliche Hyperplasie des Lobus caudatus (mit Aktivitätssteigerung mehrerer Fermente) bei leichter Atrophie der Oberlappen. In der anderen Tiergruppe bildet sich im Lobus caudatus eine sehr erhebliche entdifferenzierende Atrophie der Leberepithelien aus, begleitet von einer auffälligen Bindegewebsvermehrung. Es bleiben nur noch läppchenzentral gelegene Inseln normalen Leberparenchyms erhalten. Fermenthistochemisch weisen die atrophen Epithelien tiefgreifende Abweichungen von der Norm auf. Die erhaltenen Parenchymanteile des Lobus caudatus und die Oberlappen lassen eine Aktivitätssteigerung vieler Fermente erkennen, die als Anpassungsreaktion gedeutet wird. Die kausale Genese der Atrophie des Lobus caudatus ist noch nicht geklärt. Gewisse Beziehungen zur Lebercirrhose werden diskutiert.

### Summary

By constricting the main branch of the portal vein leading to the upper lobes of the rabbit's liver by about 75 %, a congestion of the blood flow occurs, resulting in an increased circulation to the caudate lobe. Here necroses and a diffuse fatty degeneration promptly occur. In chronic experiments, however, two different

reactions are found: In one group of animals a remarkable hyperplasia of the caudate lobe develops (associated with an increase in the activity of several enzymes), accompanied with a slight atrophy of the upper lobes. In the other group a severe dedifferentiating atrophy of the liver epithelia develops in the caudate lobe, accompanied with a marked increase of connective tissue. Only islets of normal liver parenchyma persist in the center of the lobules. Histochemically the enzymes of the atrophic epithelia differ profoundly from the normal. The preserved parenchymal regions of the caudate lobe and the upper lobes show an increase in activity of many enzymes which is interpreted as an adaptive reaction. The causal genesis of the atrophy of the caudate lobe is not explained as yet. Certain relations to cirrhosis of the liver are discussed.

### Literatur

- BARONE, P., and D. BATOLI: The role of vascular factors in the genesis of some types of cirrhosis and BANTI's disease. *Acta hepato-splen.* **7**, 207—214 (1960).
- BENEKE, G., u. H. SIMON: Histochemische Befunde an zweikernigen Leberzellen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **102**, 429—434 (1961).
- BÖRNER, P.: Die Einteilung und Benennung der Lebercirrhosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 269—287 (1960).
- COHN, R., and H. PARSONS: Relationship of portal hypertension and irreversibility of shock. *Amer. J. Physiol.* **160**, 437—440 (1950).
- DAVID, H., u. L. H. KETTLER: Degeneration von Lebermitochondrien nach Ammonium-intoxikation. *Z. Zellforsch.* **53**, 857—866 (1961).
- DEANE, H. W., R. J. BAERNETT u. A. M. SELIGMAN: Enzyme. In W. GRAUMANN u. K. NEUMANNS Handbuch der Histochemie, Bd. VII/1. Stuttgart: Gustav Fischer 1960.
- FISCHER, A.: Physiologie und experimentelle Pathologie der Leber. Budapest: Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften 1959.
- , u. L. FORGÁCS: Über die physiologische Bedeutung des Pfortaderkreislaufes. *Acta physiol. scand.* **13**, 329—340 (1958).
- HARTROFT, W. S.: The trabecular anatomy of late stages of experimental dietary cirrhosis. Its pathogenesis in terms of RAPPAPORT's structural unit. *Anat. Rec.* **119**, 71—93 (1954).
- KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl., Bd. I. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter & Co. 1931.
- KETTLER, L. H.: Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **316**, 525—574 (1949).
- , H. SIMON u. H. DAVID: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Nephrohydrose und Hydronephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 466—486 (1958).
- KLATSKIN, G.: The role of alcohol in the pathogenesis of cirrhosis. *Yale J. Biol. Med.* **26**, 23—37 (1953).
- KÖVÉR, B.: Über die akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter. *Ann. paediat. (Basel)* **170**, 299—308 (1948).
- LÖWE, M.: Über Veränderungen der Leberzellen nach örtlicher Kälteeinwirkung und zusätzlicher Unterbindung des Ligamentum hepatoduodenale beim Kaninchen. Inaug.-Diss. Med. Fak. Humboldt-Univ., Berlin 1961.
- MAPPES, G. u. I. WEINREICH: Beitrag zur experimentellen Erzeugung einer portalen Hypertension. *Z. ges. exp. Med.* **131**, 312—322 (1951).
- MARKOWITZ, J., and A. M. RAPPAPORT: Hepatic artery. *Physiol. Rev.* **31**, 188—204 (1951).
- MARTINI, G. A., F. STELZNER u. W. DÖLLE: Enzephalopathie nach operativ angelegter portacaval Anastomose. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 461—465 (1961).
- MOSCHOWITZ, E.: Pathogenesis of cirrhosis of the liver occurring in patients with diffuse toxic goiter. *Arch. intern. Med.* **78**, 497—530 (1946).
- PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry, Theoretical and Applied*. London: J. & A. Churchill 1960.
- PHEAR, E. A., S. SHERLOCK and W. H. J. SUMMERSKILL: Bloodammonium levels in liver disease and "hepatic coma". *Lancet* **1955 I**, 836—840.

- POPPER, H., and F. SCHAFFNER: Liver: Structure and Function. The Blakiston Division. New York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Company 1957.
- RAPPAPORT, A. M.: Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur. *Klin. Wschr.* **38**, 561—577 (1960).
- REYNELL, P. C.: Portal hypertension in rat. *Brit. J. exp. Path.* **33**, 19—24 (1952).
- Gastrointestinal function in experimental hepatic insufficiency. *Brit. J. exp. Path.* **35**, 92—95 (1954).
- SHERLOCK, S., W. H. J. SUMMERSKILL, L. P. WHITE and E. A. PEAR: Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* **1954 II**, 453—457.
- TAYEAU, F.: Cirrhoses et expérimentation. Aspect biochimique. *Rev. int. Hépat.* **2**, 405—424 (1952).
- TAYLOR, F. W.: Experimental portal hypertension. *Ann. Surg.* **146**, 683—690 (1957).

Professor Dr. L.-H. KETTLER  
Pathologisches Institut, Charité, Berlin N 4, Schumannstraße 20/21