

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Netznekrose in der Leber

G. KORB, P. GEDIGK, R. MÜLLER und U. MÜLLER

Pathologisches Institut der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. P. GEDIGK)

Eingegangen am 6. April 1969

Experimental Studies in Animals of "Net-Necroses" (Reticular Necroses) in the Liver

Summary. Unconjugated bilirubin (100 mg) was injected into the portal vein of each of eight rabbits. The development and fate of the resulting small "net-necroses" was followed by resecting wedges of liver at five minutes and at three, twenty-four, forty-eight, and fifty-eight hours after the injection.

Within five minutes the first change appearing in the liver cells was a clearing of the cytoplasm with a decrease in its stainability. After three hours complete "net-necroses" had developed. In a majority of the foci the liver cells underwent dissolution and absorption, progressing from the centers to the periphery, with little inflammatory reaction. A transient hyperemia developed and occasionally the supporting reticulum network collapsed.

Transitions to coagulation necroses also developed and occasionally a secondary imbibition of bile become evident.

Both the initially destroyed cells and those that underwent a secondary coagulation necrosis were replaced by proliferation of neighboring liver cells, with ultimate restoration of the original acinar structure. The degenerative changes in the damaged liver in part were able to resolve. The "net-necroses" represented no irreversible, degenerative change necessitating only cell death. "Net-necroses" are not the result of a specific injury to liver parenchyma. They appear rather after very different injuries; for example, particularly after cholestasis, after abnormal composition of bile, and after intrahepatic circulatory disturbances.

The "net-necrosis" represent a special form of hydropic degeneration which is to be distinguished from vacuolar degeneration.

Zusammenfassung. Bei 8 Kaninchen wurden 100 mg unkonjugiertes Bilirubin in die Pfortader injiziert. Danach entstanden bei einem Teil der Tiere in der Leber Netznekrosen, deren Entstehung und Schicksal durch Keilexcisionen 5 min, 3, 24, 48 und 58 Std nach der Injektion verfolgt wurde.

Erste Veränderungen der Leberzellen können in Form einer Auflockerung und verminderter Anfärbbarkeit des Cytoplasma bereits 5 min nach der Injektion auftreten. Nach 3 Std sind voll ausgebildete sog. Netznekrosen vorhanden. In der Mehrzahl der Herde kommt es dann ohne wesentliche entzündliche Begleitreaktion zu einer vom Zentrum zur Peripherie fortschreitenden Auflösung und Resorption der Leberzellen, die eine vorübergehende Entlastungshyperämie und gelegentlich einen Gerüstkollaps zur Folge hat. Daneben sind Übergänge in Coagulationsnekrosen und eine sekundäre gallige Imbibition zu beobachten. Die primär aufgelösten und die sekundär in Form einer Coagulationsnekrose zugrunde gehenden Zellen werden durch eine Vermehrung der benachbarten, erhaltenen Leberzellen ersetzt, so daß in der Regel eine Wiederherstellung der ursprünglichen Acinusstruktur erfolgt. Schließlich ist eine Rückbildung der regressiven Veränderungen in der geschädigten Zelle möglich. Die Netznekrose stellt also nicht von vornherein eine irreversible, zwangsläufig zum Zelluntergang führende, regressive Veränderung dar.

Netznekrosen sind nicht Folge einer bestimmten Leberparenchymenschädigung. Sie treten vielmehr nach sehr verschiedenen Schädigungen auf, unter denen eine Cholestase, eine atypische Zusammensetzung der Galle und intrahepatische Zirkulationsstörungen im Vordergrund stehen. Die Netznekrosen werden als eine besondere Form der hydropischen Degeneration aufgefaßt, die von der blasigen Entartung zu trennen ist.

Als Netznekrose bezeichnet man herdförmige, meistens in unmittelbarer Nähe von periportalen Feldern vorkommende regressive Veränderungen von Leberzellen, die durch ein auffallend helles, feinfädiges oder feingranulierte Cytoplasma und ungewöhnlich deutlich hervortretende Zellgrenzen gekennzeichnet sind (HIYEDA, 1925; KIKUCHI, 1934/35; KETTLER, 1954). Seit der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts sind sie unter verschiedenen Bezeichnungen bekannt: Taches claires (CHARCOT u. GOMBAULT, 1876), Nekrosen mit glasartiger Degeneration (SAUERHERING, 1894), Netzbezirke (TISCHNER, 1904), Charcot-Gombault-Nekrose (CAMERON u. OAKLEY, 1932), retikuläre Nekrose (MATSUMOTO, 1960; POPPER u. SCHAFFNER, 1961) und biliäre Nekrose (HEIMANN, 1965).

Im Tierexperiment lassen sich Netznekrosen mit großer Regelmäßigkeit bei der Ratte, dem Meerschweinchen, der Taube und dem Kaninchen durch eine Unterbindung des Ductus choledochus erzeugen. Entsprechende Versuche beim Frosch, bei der Katze und dem Hund blieben dagegen erfolglos (OGATA, 1913; CAMERON u. OAKLEY, 1932; KIKUCHI, 1934/35; CAMERON, GRIFFITHS u. MUZAFAR-HASAN, 1957; STEINER, CARRUTHERS u. KALIFAT, 1962). Gleichartige Leberparenchymveränderungen konnten mitunter auch nach einer Unterbindung der Arteria hepatica (TISCHNER, 1904), nach Verschluß der Pfortader (STEINER u. MARTINEZ, 1961), nach einer Lebervenensperre (KETTLER, 1954), nach Galleinjektion in den Ductus choledochus (EDLUND u. GELIN, 1962), sowie nach Vergiftungen mit Allylformiat und Histamin (GLOGGENGIESER, 1944) beobachtet werden.

In autoptischem und biotischem Material von Menschen fanden wir Netznekrosen hin und wieder nach schweren Schockzuständen, vornehmlich jedoch in Verbindung mit einer ausgeprägten extrahepatischen Cholestase oder bei Infiltrationen der periportalen Felder, und zwar besonders in Verbindung mit einer lymphatischen Leukose, einer Lymphogranulomatose oder einer Tumormetastasierung (Korb). Trotz dieser Beobachtungen herrschen über die Entstehung und Bedeutung der Netznekrosen noch uneinheitliche und z.T. widersprüchsvolle Auffassungen. Wir haben deshalb versucht, in Tierexperimenten die formale Genese und das Schicksal dieser eigentümlichen regressiven Veränderung des Leberparenchyms zu verfolgen.

Material und Methoden

1. Tierversuche

Bei 8 Kaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 3000 und 4500 g wurde in Trapanalnarkose (80—120 mg in 1%iger Lösung, intravenös) eine Laparotomie durchgeführt und in die kurz vor dem Eintritt in die Leberpforte freigelegte Pfortader langsam 100 mg Bilirubin (100 mg Bilirubin puriss. „Homburg“, 370 mg wasserfreies Natriumcarbonat und 20 ml dest. Wasser) injiziert. Zur Kontrolle nahmen wir bei weiteren 2 Tieren eine Injektion von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung in die Pfortader vor.

Für die erste histologische Untersuchung entnahmen wir 5 min nach der Injektion Gewebe durch eine Keilexcision am unteren linken Leberrand. Nach der Blutstillung und einer Parenchymnaht wurden die Laparotomiewunden in zwei Schichten geschlossen und zu weiteren Keilexcisionen 3, 24, 48 und 58 Std nach der Injektion erneut eröffnet.

Zur Auswertung verwendeten wir nur solche Tiere, bei denen keine Komplikationen, wie z. B. eine Peritonitis oder ein Pfortaderverschluß, auftraten.

2. Histologische Untersuchungen

Das durch Keilexcisionen gewonnene Lebergewebe wurde in 10%iger Formalinlösung fixiert. Zur Fettdarstellung färbten wir Gefrierschnitte mit Sudan III. Von dem übrigen Gewebe wurden in ähnlicher Weise Paraffinschnitte hergestellt, mit Hämatoxylin-Eosin und nach VAN GIESON gefärbt sowie nach GOMORI versilbert.

3. Bestimmung des Serum-Bilirubin

Bei allen Versuchstieren bestimmten wir 10 min vor der ersten Laparotomie sowie 5 min, 4 und 24 Std nach der Injektion das Gesamtbilirubin des Serums nach der Methode von JENDRASSIK-CLEGHORN (1937) sowie GEDIGK (1950).

Untersuchungsergebnisse

Bei allen Tieren trat kurz nach der Bilirubininjektion eine vorübergehende Tachykardie und Tachypnoe auf, die bei den Kontrolltieren nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung nicht zu beobachten war.

Die Ausgangswerte des Gesamtbilirubins schwankten zwischen 0,2 und 0,3 mg-%. 5 min nach der Injektion fanden sich Werte zwischen 7,1 und 8,3 mg-%, die nach 4 Std bereits auf Werte zwischen 1,7 und 2,3 mg-% abgefallen waren. Nach 24 Std befanden sich die Werte wieder im Bereich der Norm.

Histologische Befunde

1. Kontrolltiere

Injektion von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung in die Pfortader:

Nach 5 min und 3 Std. Bis auf eine geringe Erweiterung und pralle Blutfüllung zentraler Sinusoide lagen keine wesentlichen Veränderungen vor.

Nach 24 Std. Zusätzlich stellten sich am Übergang von der zentralen zur intermediären Läppchenzone verhältnismäßig oft einzelne große Leberzellen dar, die mit einem wabigen, hellen, fast pflanzenzellartigen Cytoplasma und kleinen, exzentrisch gelegenen Kernen das Bild einer blasigen Entartung zeigten.

Nach 48 und 58 Std. Bis auf eine zentrale Blutfülle lagen keine Veränderungen vor; insbesondere konnten jetzt keine blasig entarteten Leberzellen mehr festgestellt werden.

2. Versuchstiere

Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader:

Nach 5 min. Ab und zu fanden sich in unmittelbarer Umgebung periportaler Felder erweiterte Sinusoidalabschnitte, die Gallenfarbstoffniederschläge enthielten. Die angrenzenden Leberzellen zeigten mitunter ein auffallend helles, feingranulierte, mit Eosin kaum anfärbbare Cytoplasma, in dem sich keine Lipid-einlagerungen nachweisen ließen. Die Kerne dieser Zellen waren klein und verdichtet (Abb. 1).

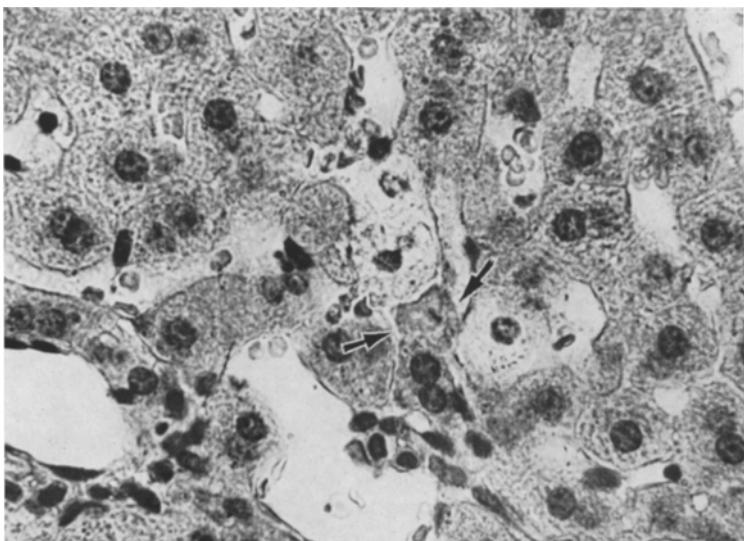


Abb. 1. Mehrere Leberzellen mit einem auffallend hellen, fein strukturierten Cytoplasma in der unmittelbaren Umgebung eines intrasinusoidalen Gallenfarbstoffniederschlags (↗). 5 min nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin.
Vergr. 960fach

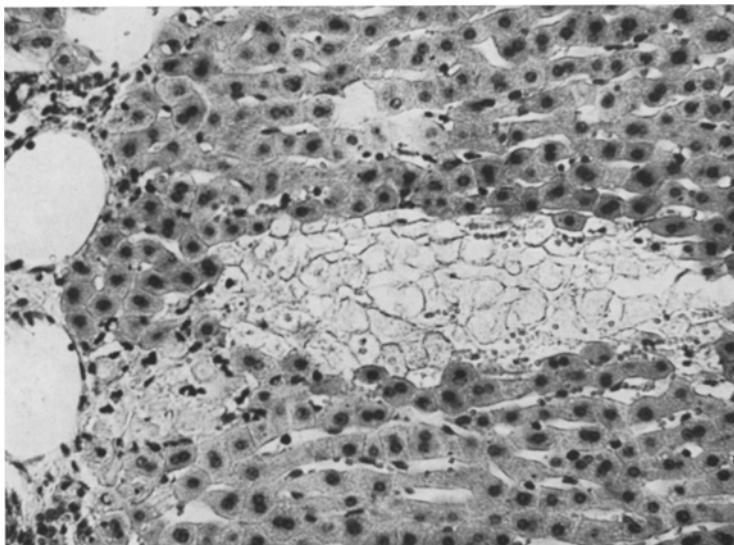


Abb. 2. Typische Netznekrose (N). 3 Std nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 380fach

Nach 3 Std. Verhältnismäßig häufig stellten sich — bevorzugt in der Läppchenperipherie und im Kontakt mit periportalen Feldern — teils runde und teils mehr ovale, gelegentlich bis in die Nähe der Zentralvenen reichende, scharf begrenzte Gruppen von Leberzellen dar, welche ein helles, fast wasserklares,

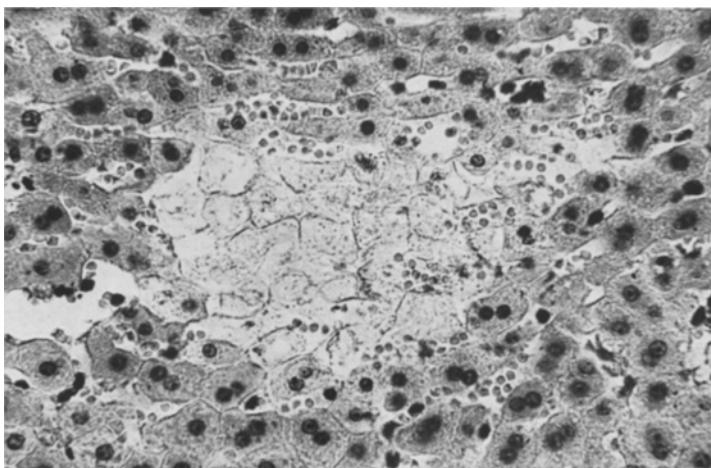


Abb. 3. Netznekrose mit den Zeichen einer beginnenden Auflösung. 3 Std nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 600fach

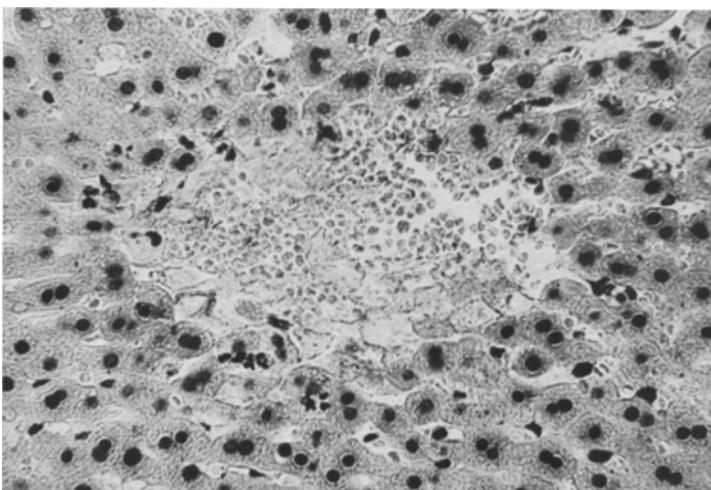


Abb. 4. Deutliche Entlastungshyperämie im Bereich einer in Auflösung befindlichen Netznekrose. 3 Std nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 600fach

manchmal feinfädig oder feingranulär strukturiertes Cytoplasma aufwiesen. Diese Zellen erschienen entweder kernfrei oder besaßen pyknotische Kerne (Abb. 2). Wegen der ungewöhnlich deutlich hervortretenden Zellgrenzen und intakten Sinusoide zeigten die Herde die für Netznekrosen charakteristische netzförmige, wabige Zeichnung. Im Zentrum einiger Netznekrosen ließ sich eine beginnende und gelegentlich auch schon eine fortgeschrittene Auflösung der Leberzellen nachweisen. Die Sinusoide waren hier nach Art einer Entlastungshyperämie erweitert und prall mit Erythrocyten gefüllt. — An der Peripherie der Netznekrosen fanden sich in einigen sonst unveränderten Leberzellen feintropfige

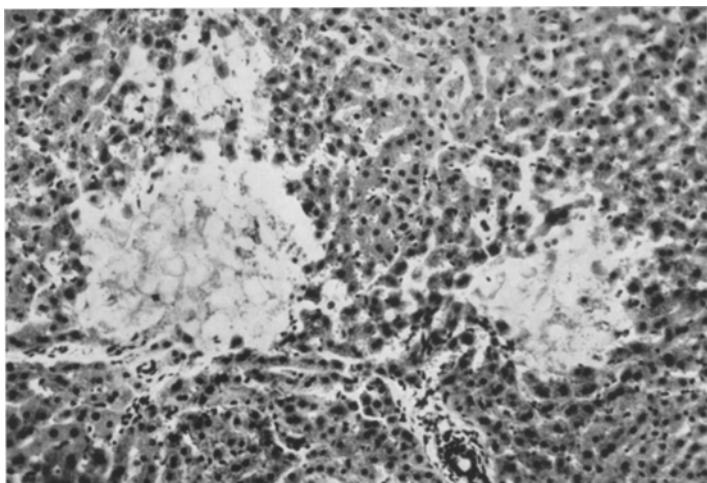


Abb. 5. Weitgehend aufgelöste, z. T. resorbierte Netznekrosen. 24 Std nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 240fach

Lipideinlagerungen. Eine nennenswerte entzündliche Reaktion bestand nicht (Abb. 3 und 4).

In den periportalen Feldern waren mehrfach in den Lichtungen der Gallengänge, aber auch in den Bindegewebsspalten Gallenfarbstoffniederschläge zu erkennen. Hier fanden sich ferner unterschiedlich dichte, vornehmlich aus eosinophilen Leukocyten bestehende Infiltrate. Weitere Gallenfarbstoffniederschläge ließen sich in erweiterten peripheren Sinusoidabschnitten feststellen. In ihrer Umgebung traten kleine Gruppen gallig imbibierter, locker von eosinophilen Leukocyten durchsetzte Coagulationsnekrosen von Leberzellen auf.

Nach 24 Std. Die Netznekrosen ließen sich in der Regel nicht mehr so scharf von der Umgebung abgrenzen wie nach 3 Std Versuchsdauer. Häufig war die Auflösung so weit fortgeschritten, daß sich die einzelnen nekrobiotischen Leberzellen nicht mehr voneinander abgrenzen ließen (Abb. 5). Mitunter hatte sich ein Gerüstkollaps ausgebildet. Daneben fanden sich einige typische sowie auch gallig imbibierte Netznekrosen, in deren Bereich Leberzellgruppen zwar nach wie vor ungewöhnlich deutliche Zellgrenzen zeigten, aber ein verdichtetes und z.T. homogen umgewandeltes Cytoplasma aufwiesen (Abb. 6). — Im übrigen Parenchym lag eine mäßiggradige diffuse, mittel- bis grobtropfige Verfettung der Leberzellen vor.

In den periportalen Feldern ließen sich teils in den Gallengängen, teils auch außerhalb davon Gallenfarbstoffniederschläge sowie unterschiedlich dichte Ansammlungen eosinphiler Leukocyten nachweisen. In der unmittelbaren Nähe periportaler Felder waren ab und zu flächenhafte Gallenfarbstoffniederschläge entstanden, die zugrundegehende Leberzellen und Erythrocyten einschlossen.

Nach 48 Std. In einem Teil der Netznekrosen war die Auflösung und Resorption der geschädigten Leberzellen weiter fortgeschritten, wobei nach wie vor eine nennenswerte entzündliche Reaktion fehlte. In den gallig imbibierten Netz-

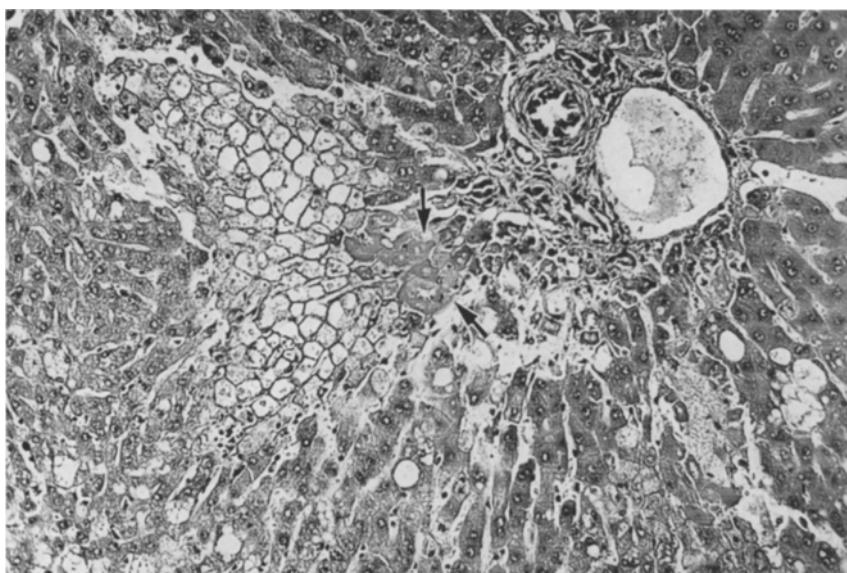


Abb. 6. Netznekrose mit partieller „Coagulationsnekrose“ (↗). 24 Std nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 380fach

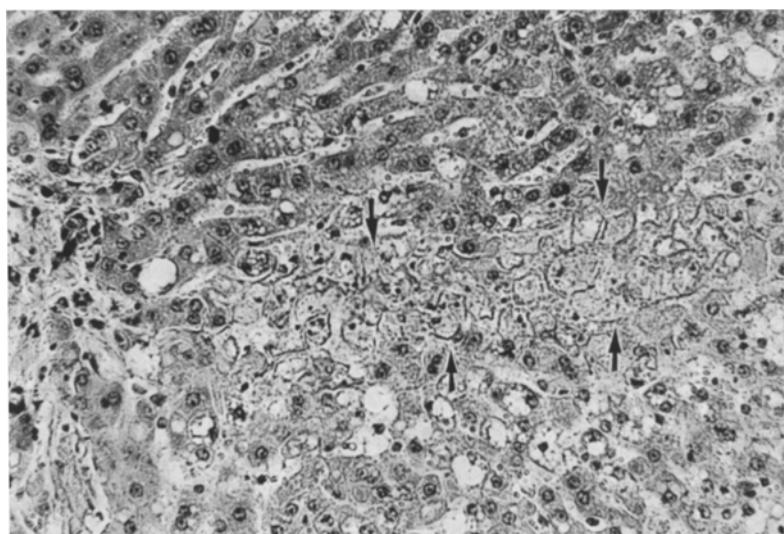


Abb. 7. In Rückbildung befindliche Netznekrose (↗). 58 Std nach Injektion von 100 mg Bilirubin in die Pfortader. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 380fach

nekrosen boten einige Leberzellen wegen der homogenen Umwandlung und gesteigerten Eosinophilie des Cytoplasma das Bild einer Coagulationsnekrose. Bemerkenswert waren Herde an der Läppchenperipherie, in denen die Leberzellen zwar auffallend deutliche Zellgrenzen aufwiesen, aber ein teils amorphes,

teils feingranulierte, schwach mit Eosin anfärbbares Cytoplasma sowie nur geringfügig verdichtete Kerne besaßen. — Weiterhin lag eine mäßiggradige diffuse, mittel- bis grobtropfige Verfettung der Leberzellen in der Umgebung der Herde vor.

Gallenfarbstoffniederschläge in peripheren Sinusoidabschnitten und in periportalen Feldern konnten nur noch selten festgestellt werden. Die eosinophile Infiltration der periportalen Felder war deutlich zurückgegangen.

Nach 58 Std. Typische Netznekrosen waren nur noch selten anzutreffen. Die gallig imbibierten Netznekrosen befanden sich im Zerfall. Ab und zu fand man an ihrer Stelle von Erythrocyten und einzelnen Leukocyten durchsetzte Trümmerzonen. Mehrfach waren als Restzustände abgebauter Netznekrosen kleinere umschriebene Kollapszonen zu erkennen. Daneben fielen — ähnlich wie nach 48 Std — Herde auf, in denen die Leberzellen zwar auffallend deutliche Zellgrenzen zeigten, sonst aber durch ein feingranulierte oder scholliges, gut mit Eosin anfärbbares Cytoplasma und intakt erscheinenden Kernen gekennzeichnet waren (Abb. 7). — Die Leberzellverfettung hatte sich deutlich zurückgebildet. Weder in Sinusoide noch in periportalen Feldern ließen sich Gallenfarbstoffniederschläge nachweisen.

Diskussion

Anhand unserer Experimente ließ sich die *formale Genese* der Netznekrosen gut verfolgen. Frühstadien der Nekrobiose waren bei einem Teil der Tiere bereits 5 min nach der Injektion nachweisbar. Dabei fanden sich in unmittelbarem Kontakt zu peripheren, intrasinusoidalen Gallenfarbstoffniederschlägen einzelne und mitunter in kleinen Gruppen liegende Leberzellen mit einem auffallend hellen, wenig strukturierten, schwach anfärbbaren Cytoplasma. — 3 Std später waren größere Ansammlungen von „hellen“ Leberzellen entstanden, welche meistens an periportale Felder angrenzten, häufig zur Zentralvene ausgerichtet waren und sich scharf von der Umgebung abgrenzen ließen. Das Cytoplasma dieser Zellen erschien jetzt nahezu leer und mitunter feinfädig strukturiert; die Kerne waren pyknotisch. Infolge der ungewöhnlich deutlich hervortretenden Zellgrenzen und der erhaltenen Sinusoide besaßen diese Herde dann eine netzförmige bzw. wabige Zeichnung und zeigten somit das Bild typischer Netznekrosen. An der Peripherie der Herde bestand häufig eine feintropfige Verfettung der Parenchymzellen. In der Regel gingen diese Veränderungen ohne entzündliche Begleit- und Umgebungsreaktionen einher.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Befunden anderer Autoren weitgehend überein, nach denen im allgemeinen für die Entstehung voll ausgebildeter Netznekrosen ebenfalls eine Dauer von 2—3 Std (HIYEDA, 1925; HEIMANN, 1965), von LOEFFLER (1927) allerdings von 6—24 Std angenommen wird. Ähnlich wie bei unseren Versuchen konnte TISCHNER (1904) bereits 10 min nach der Unterbindung des Ductus choledochus Frühstadien dieser Nekrobiose beobachten.

Die Angaben über das *weitere Schicksal* der Netznekrosen sind uneinheitlich. Zum Teil dürfte das auf den unterschiedlichen Versuchsbedingungen beruhen. Unsere Erfahrungen zeigen aber, daß die Spätveränderungen im Bereich von Netznekrosen auch bei einer einheitlichen Versuchsanordnung verschieden sein können:

Am häufigsten beobachteten wir eine im Zentrum der Herde beginnende und dann zur Peripherie fortschreitende *Auflösung und Resorption* der geschädigten Leberzellen, die mit einer vorübergehenden Entlastungshyperämie einherging und — allerdings selten — zu einem nachfolgenden Gerüstkollaps führte. Kurze Zeit später erfolgte dann ein Ersatz der Nekrosen durch Leberzellregenerate und somit eine *Restitutio ad integrum*.

Bei einem Teil der Netznekrosen bildete sich eine Strukturverdichtung und gesteigerte Anfärbarkeit des Cytoplasma aus, so daß das Bild schließlich einer *Coagulationsnekrose* entsprach. Auch diese Zellen wurden später aufgelöst, resorbiert und durch Regeneration ersetzt.

Bei einigen Netznekrose-Herden kam es zu einer partiellen oder völligen *galligen Imbibition*. Eine Unterscheidung von typischen sog. Galleninfarkten war dann nur durch die ungewöhnlich deutlichen Zellgrenzen in den betroffenen Parenchymherden möglich. Die gallige Durchtränkung war unabhängig von dem späteren Auftreten einer Coagulationsnekrose. Offenbar war sie nur eine fakultative Begleiterscheinung der regressiven Parenchymveränderung und hatte auf die Form und den Ablauf der Nekrobiose — unmittelbarer Zerfall oder Übergang in eine Coagulationsnekrose — keinen Einfluß.

Außerdem fanden sich 24—58 Std nach der Bilirubininjektion Netznekrosen, in denen die Leberzellen zwar noch auffallend deutliche Zellgrenzen zeigten, jedoch ein mehr oder weniger gut strukturiertes, mit Eosin anfärbares Cytoplasma und gut ausgebildete Kerne besaßen. Diese Beobachtungen zeigen, daß eine *Rückbildung* der Netznekrosen erfolgen kann, was auch von HIYEDA (1925), KIKUCHI (1934/35) und ALTMANN (1955) vermutet wurde. Daraus ist zu folgern, daß Leberzellen, die im Sinne einer Netznekrose verändert sind, nicht zwangsläufig irreversibel geschädigt sein müssen. Diese regressiven Veränderungen sind demnach nur Ausdruck einer Leberzellschädigung, die zwar bis zum Zelltod führen kann, die aber an sich noch rückbildungsfähig ist. Die Bezeichnung Netz-, „Nekrose“ ist daher an sich nicht zutreffend.

Von einigen Autoren wird angenommen, daß Netznekrosen durch Bindegewebe oder durch gewucherte Gallengänge ersetzt werden oder beide Vorgänge nebeneinander ablaufen (Lit. bei KIKUCHI, 1934/35). Wir fanden dafür bei den geschilderten Experimenten keine Anhaltspunkte. Insbesondere sahen wir keine Tendenz zur Narbenbildung. Es kam vielmehr nach einiger Zeit zu einer Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes, und zwar erfolgte entweder eine Rückbildung der regressiven Veränderungen in den geschädigten Zellen oder die zerfallenden Nekroseherde wurden unter Erhaltung der Acinusstruktur durch Leberzellregenerate ersetzt. Als Residuen vorausgegangener Netznekrosen waren dann mitunter nur umschriebene Gitterfaserverdickungen nachweisbar.

Über die *kausale Genese* der Netznekrosen werden in der Literatur verschiedene Angaben gemacht:

Chemisch-toxische Wirkung der aus geplatzten Gallenwegsanteilen ausgetretenen Galle (CHARCOT u. GOMBAULT, 1876; HIYEDA, 1925; KIKUCHI, 1934/35; EDLUND u. GELIN, 1962). Mechanische Wirkung durch die stagnierende Galle in Galleröhrchen (JANSON, 1895). Chemische Wirkung der im Cytoplasma von Leberzellen stagnierenden Galle (GERHARDT, 1892; OGATA, 1913). Druckanstieg in Galleröhrchen und chemisch-toxische Gallewirkung (SAUERHERING, 1894; HEIMANN, 1965). Kompression der Sinusoide durch ausgetretene Galle und erweiterte Galleröhrchen (BELOUSSOW, 1881; JANOWSKY, 1892; TSUNODA, 1908). — Zirku-

lationsstörungen im Bereich der Interlobulararterien (CHAMBARD, 1877). Zirkulationsstörungen im Bereich der Pfortader und der Sinusoide (TISCHNER, 1904). Intrahepatische Zirkulationsstörungen durch Reizung der Gefäßnerven (LOEFFLER, 1927). Im Anschluß an eine Lebervenensperre (KETTLER, 1949). Zirkulationsstörungen durch Schwellung der Kupfferschen Sternzellen sowie fokale Permeabilitätsstörungen der Leberzellmembran (STEINER, CARRUTHERS u. KALIFAT, 1962).

In Verbindung mit den eigenen Untersuchungen, bei denen es gelang, durch Injektionen von unkonjugiertem Bilirubin in die Pfortader Netznekrosen zu erzeugen, möchten wir annehmen, daß dem Kontakt der Leberzellen mit gestauter oder atypisch zusammengesetzter Galle, wie z. B. auch konzentriertem, unkonjugierten Bilirubin, eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung von Netznekrosen zukommt. Außerdem können Netznekrosen offenbar durch intrahepatische Zirkulationsstörungen hervorgerufen werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß wir in Kaninchenlebern mehrfach 15 min bis 3 Std nach einem orthostatischen Kollaps typische Netznekrosen fanden, ohne daß der geringste Hinweis für eine Cholestase vorlag (KORB u. HELLWIG). Es zeigt sich also, daß die Netznekrosen nicht auf eine einzige Ursache zurückgeführt werden können, sondern vielmehr als eine *besondere Reaktion des Leberparenchys auf verschiedene Schädigungen aufzufassen sind*, unter denen allerdings die Cholestase bzw. eine atypische Zusammensetzung der Galle und/oder intrahepatische Zirkulationsstörungen im Vordergrund stehen.

Mit PARI (1910), ROZDILSKY (1961) sowie STEINER, CARRUTHERS u. KALIFAT (1962) nehmen wir an, daß am Anfang der sog. Netznekrosen eine Permeabilitätsstörung der Zellmembran steht, die zu einem schweren intracellulären Ödem führt, welches die Ausbildung des charakteristischen morphologischen Erscheinungsbildes zur Folge hat. Dementsprechend ist die *Netznekrose der Gruppe der hydropischen Leberzellschädigungen* zuzuordnen (ALTMANN, 1955). Gestützt wird diese Ansicht durch elektronenmikroskopische Untersuchungen von MATSUMOTO (1960), die zeigten, daß am Anfang eine vacuolige Umwandlung des endoplasmatischen Reticulums und später eine Auflösung aller Zellorganellen mit Ausnahme der Zellmembran eintreten.

Sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch besteht also eine Reihe von Übereinstimmungen zwischen Netznekrosen und hydropischen Zellveränderungen nach Art einer blasigen Entartung. Zweifellos handelt es sich bei beiden regressiven Veränderungen auch um nahe verwandte Vorgänge. Andererseits sind jedoch Unterschiede vorhanden, so daß eine Trennung zweckmäßig erscheint. Dafür lassen sich in weitgehender Übereinstimmung mit KETTLER (1948) folgende Gründe anführen:

Blasig entartete Leberzellen sind erheblich geschwollen. Eine auffallend deutliche Darstellung der Zellgrenzen ist nicht zu beobachten. Netznekrosen zeigen nur eine geringe bis mäßiggradige Schwellung; sie weisen dagegen auffallend deutlich anfärbbare Zellgrenzen auf.

Von der blasigen Entartung werden häufig nur einzelne Leberzellen, von der sog. Netznekrose dagegen in der Regel größere Leberzellgruppen betroffen.

Eine blasige Entartung der Leberzellen entsteht vornehmlich im Läppchenzentrum, in der Intermediärzone, sowie in der unmittelbaren Umgebung größerer Leberparenchymzellnekrosen (KETTLER, 1952, 1958). Netznekrosen bilden

sich dagegen in der Regel in der Peripherie und in engem Kontakt zu periportalen Feldern aus.

Diesen morphologischen Unterschieden entspricht eine verschiedene kausale Genese:

Im Experiment lässt sich eine blasige Entartung mit großer Regelmäßigkeit durch Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff, Phenylhydrazin und Kokain (KETTLER, 1958) hervorrufen. Netznekrosen finden sich dagegen in der Regel, wie oben dargelegt, in Verbindung mit einer Cholestase, atypisch zusammengesetzter Galle oder intrahepatischen Zirkulationsstörungen.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: Strukturlockerungen und -auflösungen. In: BÜCHNER, Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 521—534. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- ARTELT, W., E. HEISCHKEL u. K. WEHMER: Periodica Medica. Titelabkürzungen medizinischer Zeitschriften. Stuttgart: Thieme 1952.
- BELOUSSOW, P. N.: Über die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **14**, 200—211 (1881).
- CAMERON, G. R., D. B. GRIFFITH, and S. M. HASAN: Liver necrosis following obstruction of the common bile duct. J. Path. Bact. **74**, 327—333 (1957).
- , and C. L. OAKLEY: Ligation of the common bile duct. J. Path. Bact. **35**, 769—798 (1932).
- CHAMBARD, E.: Contribution à l'étude de la lésion histologique du foie. Zit. nach GERHARDT, Arch. physiol. (Paris) **9**, 718 (1877).
- CHARCOT et GOMBAULT: Note sur les Altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. Zit. nach GERHARDT, Arch. physiol. (Paris) **8**, 272—299 (1876).
- EKLUND, Y. A., and L. E. GELIN: Microcirculatory alterations in biliary obstruction. Acta path. microbiol. scand. **54**, 181—189 (1962).
- GEDIGK, P.: Über die Methoden zur Bilirubinbestimmung im Serum. Z. Röntgen Lab. Prax. **3**, 276—282 (1950).
- GERHARDT, D.: Über Leerveränderungen nach Gallengangsunterbindungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **30**, 1—20 (1892).
- GLOGGENGIESSE, W.: Experimentell-morphologische und systematische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber nebst Beiträgen experimenteller Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe. Virchows Arch. path. Anat. **312**, 64—115 (1944).
- HEIMANN, R.: Factors producing liver cell necrosis in experimental obstruction of the common bile duct. J. Path. Bact. **90**, 479—485 (1965).
- HELLWIG, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Entstehung und das Schicksal von Schocknekrosen in der Leber. Inaug.-Diss. Marburg (in Vorbereit.).
- HIVEDA, K.: Experimentelle Studien über den Ikterus. Beitr. path. Anat. **73**, 541—565 (1925).
- JANOWSKY, W.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der bilären Leberzirrhose. Beitr. path. Anat. **11**, 344—370 (1892).
- JANSON, C.: Über Leerveränderungen nach Unterbindung der Arteria hepatica. Beitr. path. Anat. **17**, 505—546 (1895).
- JENDRASSIK, L., u. R. A. CLEGHORN: Fotometrische Bilirubinbestimmungen. Biochem. Z. **289**, 1—14 (1937).
- KETTLER, L. H.: Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen aufgrund experimenteller Kreislaufstörungen. Virchows Arch. path. Anat. **316**, 525—574 (1948).
- Zur Pathogenese hydropischer Zellveränderungen in Leber und Niere. Virchows Arch. path. Anat. **321**, 326—354 (1952).
- Parenchymshädigungen der Leber. Ergebni. allg. Path. path. Anat. **37**, 1—206 (1954).
- Die Leber. In: KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. II/2, S. 913—1260. Berlin: Walter de Gruyter & Co. 1958.

- KIKUCHI, SCH.: Experimentelle Studien über die Entstehung der biliären Leberzirrhose unter Berücksichtigung der sog. Netznekrosen. Beitr. path. Anat. **94**, 581—598 (1934/35).
- KORB, G.: Unveröffentlichte Beobachtungen.
- , u. K. HELLWIG: Unveröffentlichte Versuche.
- LOEFFLER, L.: Leberstudien I. Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und der Bindegewebshyperplasie. 1. Die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Virchows Arch. path. Anat. **265**, 41—75 (1927).
- Leberstudien II. Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und der Bindegewebshyperplasie. 2. Die Folgen der Unterbindung der Leberarterie. Virchows Arch. path. Anat. **266**, 55—98 (1927).
- MATSUMOTO, H.: Pathogenesis of reticular necrosis of the liver in experimental obstructive jaundice. Kobe J. med. Sci. **6**, 147—177 (1960).
- OGATA, T.: Beiträge zur Pathogenese des Ikterus mit spezieller Berücksichtigung der Gallekapillaren bei der Unterbindung des Ductus choledochus und der ikterogenen Vergiftung. Beitr. path. Anat. **55**, 236—321 (1913).
- PARI, G. A.: Über die Verwendbarkeit vitaler Karmineinspritzungen für die pathologische Anatomie. Frankfurt. Z. Path. **4**, 1—29 (1910).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber. — Struktur und Funktion. Stuttgart: Thieme 1961.
- ROZDILSKY, B.: Toxicity of bilirubin in adult animals. Arch. Path. **72**, 8—17 (1961).
- SAUERHERING, H.: Über multiple Nekrosen in der Leber bei Stauungsikterus. Virchows Arch. path. Anat. **137**, 155—175 (1894).
- STEINER, J. W., J. S. CARRUTHERS, and S. R. KALIFAT: Vascular alterations in the liver of rats with extrahepatic biliary obstruction. An electron and fluorescent microscopic study. Exp. molec. Path. **1**, 427—456 (1962).
- , and J. B. MARTINEZ: Effects on the rat liver of bile duct, portal vein and hepatic artery ligations. Amer. J. Path. **39**, 257—289 (1961).
- TISCHNER, R.: Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Leber. Virchows Arch. path. Anat. **175**, 90—184 (1904).
- TSUNODA, T.: Eine experimentelle Studie über die Folgen der Stenose oder Obliteration des Ductus choledochus. Virchows Arch. path. Anat. **193**, 213—238 (1908).

Priv.-Doz. Dr. med. G. KORB
Pathologisches Institut der Universität
355 Marburg/Lahn, Robert-Koch Str. 5

Prof. Dr. med. P. GEDIGK u. Dr. med. R. MÜLLER
Pathologisches Institut der Universität
5300 Bonn — Venusberg