

Über die Entstehung und Abheilung von Lebernekrosen nach einem einmaligen Schock

G. KORB, R. MÜLLER, P. GEDIGK und K. HELLWIG

Pathologisches Institut der Universität Marburg
(Kommissarischer Leiter: Priv. Doz. Dr. G. Korb)
und Pathologisches Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk)

Eingegangen am 15. Oktober 1969

Development and Healing of Massive Liver-Necroses after Single Orthostatic Shock

Summary. Shock was produced in 42 rabbits by placing them in a vertical position. Four animals died spontaneously; the remaining 38 animals were killed 15 and 90 minutes, 3, 6, 12 and 24 hours, 2, 4, and 8 days later.

Severe changes that developed in the parenchyma of the liver may be divided into three stages:

1. During the first stage, lasting to about 6 hours, non-characteristic changes were found: increased central sinusoids, fat-free vacuoles in the liver cells of the central and the intermediary region of the liver lobules, net-like necroses as well as disseminated focal liver cell necroses often surrounded by leucocytes.

2. In the second stage zonal liver necroses developed. About 6 to 8 hours after onset of shock liver cells stained abnormally. From these cells necroses formed after 24 hours; they were sharply circumscribed, often merging with one another and occupied the central and intermediary lobular zones.

3. The stage of reparation began first 48 hours after the shock. In a small zone at the periphery of the zonal necroses light-colored, regenerating cells appeared. These advanced, under simultaneous resorption of the necrotic tissue, to the central veins and slowly assumed the form of typical liver cells. Generally, this process led to a restitution ad integrum and ended after a few days.

With the changes in the liver damage to the myocardium became evident light microscopically. The muscle fibers involved were primarily those of the inner half of the left ventricular wall near the endocardium. The changes were marked by interstitial edema, by intracellular vacuoles, by hyaline, intercalated disks, individual cell necroses and cell-group necroses. Within the necroses the local mesenchyma cells proliferated early.

Paralleling the morphologic results, the serum levels of cell enzymes increased early, showing as a rule two peaks, and reached their higher peak 12 to 24 hours after the shock.

Zusammenfassung. Bei 42 Kaninchen wurde durch Aufrichtung in die Vertikalstellung ein einmaliger orthostatischer Schock erzeugt. 4 Tiere starben spontan. Die restlichen 38 wurden 15 und 90 min, 3, 6, 12 und 24 Std sowie 2, 4 oder 8 Tage nach Eintritt des Schocks getötet.

In der Leber traten schwere Parenchymveränderungen auf, die sich in drei Stadien einteilen lassen:

1. Im ersten Stadium (bis etwa 6 Std) finden sich uncharakteristische Veränderungen: Erweiterte zentrale Sinusoide, fettfreie Vacuolen in den Leberzellen der zentralen und intermediären Läppchenregion, Netznekrosen sowie disseminierte, oft von Leukocyten umgebene, fokale Leberzellnekrosen.

2. Im zweiten Stadium entstehen zonale Lebernekrosen. Etwa 6—8 Std nach dem Eintritt des Schocks findet man zunächst Leberzellen mit einer veränderten Anfärbbarkeit, aus denen sich nach 24 Std voll ausgebildete, scharf begrenzte, die zentrale und intermediäre Läppchenzone einnehmende, oft durch Brückenbildungen miteinander verbundene Parenchymnekrosen entwickeln. Das Gitterfasergerüst der Sinusoidwände und die Sternzellen bleiben in der Regel intakt.

3. Das Stadium der Reparation beginnt frühestens 48 Std nach Eintritt des Schocks. Dabei entstehen zunächst in einer schmalen Zone an der Peripherie der zonalen Nekrosen helle Regeneratzellen, die später von hier aus bei einer gleichzeitigen schnellen Resorption des nekrotischen Materials bis zu den Zentralvenen vordringen und dabei allmählich die Gestalt typischer Leberzellen annehmen. Dieser Vorgang führt in der Regel zu einer restitutio ad integrum und kann bereits nach wenigen Tagen beendet sein.

Gleichzeitig mit den Veränderungen in der Leber sind auch im Herzmuskel z.T. erhebliche, bereits lichtmikroskopisch erfassbare Zeichen einer Parenchymsschädigung zu erkennen. Sie sind vornehmlich in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand angeordnet und durch das Auftreten eines interstitiellen Ödems sowie von intracellulären Vacuolen, hyalinen Querbändern, Einzel- und Gruppenzellnekrosen gekennzeichnet. Im Bereich der Nekrosen tritt frühzeitig eine Wucherung der ortständigen Mesenchymzellen ein.

In guter Übereinstimmung zu den morphologischen Befunden zeigen die berücksichtigten Zellenzyme im Serum einen bereits frühzeitig beginnenden deutlichen Aktivitätsanstieg, der in der Regel zweigipflig verläuft und 12—24 Std nach dem Eintritt des Schocks einen Höhepunkt erreicht.

Jeder Kreislaufschock geht mit einer Beeinträchtigung der Leberdurchblutung einher (Buchborn, 1960; Popper und Schaffner, 1961; Doenicke und Holle, 1962; Larcan und Vert, 1963), als deren Folge sich läppchenzentrale Nekrosen ausbilden können (u.a. Bywaters, 1948; Clarke, 1950; Ellenberg und Osserman, 1951; Haraszti und Endes, 1960; Büchner, 1961; Popper und Schaffner, 1961; Sherlock, 1965; Shoemaker, Szanto und Andersen, 1965; Sandritter und Lasch, 1967). Dabei wird das Ausmaß des Leberzelluntergangs nicht von der Art und der Ursache des Schocks, sondern von seiner Dauer und Schwere geprägt (Sherlock, 1965). Abgesehen von dem allgemein-pathologischen Interesse kommt den durch einen Schock hervorgerufenen zentralen Lebernekrosen eine erhebliche praktische Bedeutung zu. So ist mehrfach darauf hingewiesen worden, daß ein besonders hoher Anstieg der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Serum in Verbindung mit Schockzuständen, und zwar besonders auch nach Herzinfarkten, häufig durch zentrale Lebernekrosen mit bedingt ist (u.a. Chinsky und Sherry, 1957; Bang, Iversen, Jagt und Tobiassen, 1959; Killip und Payne, 1960).

In den vergangenen Jahren beobachteten wir bei unseren Obduktionen in Marburg und Bonn eine bemerkenswerte Zunahme von zentralen Lebernekrosen, die offenbar schockbedingt waren und bei dem finalen Krankheitsgeschehen eine wesentliche Rolle gespielt hatten.

Bei dieser Sachlage war es von Interesse, tierexperimentelle Untersuchungen über schockbedingte Leberzellnekrosen durchzuführen. Zunächst ergab sich dabei die Frage, zu welchem Zeitpunkt nach dem Eintritt eines zeitlich definierten Kreislaufschocks Nekrosen sichtbar werden. Außerdem sollte das Schicksal der schockbedingten Nekrosen verfolgt werden; und schließlich war zu prüfen, ob und ggf. in welcher Weise ein Ersatz des untergegangenen Parenchyms nach einer Schocknekrose erfolgen kann.

Tierversuche und Methodik

1. Tierversuche

Um Nebenwirkungen durch Narkose und Trauma auszuschließen, wählten wir als Versuchsmodell den orthostatischen Kollaps beim Kaninchen. Er wurde bei 42 gesunden Tieren beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2000 und 3000 g nach der von de Faria (1955) beschriebenen Methode durch Aufrichten in die Vertikalstellung erzeugt. Dabei traten nach einem unterschiedlichen Zeitintervall, das in der Regel zwischen 20 und 145 min lag, in einzelnen Fällen jedoch auch mehrere Stunden einnahm, als Zeichen des Schockeintritts eine Tachykardie und Tachypnoe, eine Cyanose der Ohren sowie eine Erschlaffung der Bauchdeckenmuskulatur auf. Wenig später kam es zusätzlich zu einem Erlöschen des Cornealreflexes. In diesem Moment wurden die Tiere in die Horizontallage zurückgebracht. 4 Kaninchen starben kurze Zeit danach. Die übrigen 38 Tiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten, nämlich 15 und 90 min, 3, 6, 12 und 24 Std sowie 2, 4 oder 8 Tage nach Eintritt des Schocks, durch eine Carotiszäsur getötet.

2. Methodik

a) *Histologische Untersuchungen.* Sofort nach dem Tode wurden aus dem linken und dem rechten Leberlappen sowie aus der Herzkammerwandmuskulatur mehrere Gewebsstückchen entnommen. Von ihnen haben wir Kryostatschnitte sowie von dem in Formalin fixierten Restmaterial Paraffinschnitte angefertigt und in üblicher Weise mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Daneben führten wir die Trichromfärbung nach Goldner sowie die Gitterfaserdarstellung nach Gomori bzw. Gordon und Sweet durch. Zusätzlich wurden Kryostatschnitte zum fluoreszenzmikroskopischen Nachweis von Fettablagerungen mit Phosphin 3 R behandelt (Gedigk und Totovic, 1964). Das Fluoreszenzmikroskop besaß als Lichtquelle einen HBO-200 Quecksilber-Höchstdruckbrenner. Die Filterkombination bestand aus BG 12 und OG 1 Filtern. Mit Phosphin 3 R gefärbte Lipidablagerungen erscheinen dabei in einer intensiven grüngelben Sekundärfluoreszenz.

b) *Enzymbestimmungen im Serum.* Bei 30 Tieren mit einer Überlebenszeit von 21 Std bis 8 Tagen führten wir zu verschiedenen Zeitpunkten, und zwar je nach Versuchsdauer nach 15 und 90 min, nach 3, 6, 12 und 24 Std sowie nach 2, 4 und 8 Tagen eine Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), der Kreatin-Phosphokinase (CPK) und der Sorbit-Dehydrogenase (SDH) mit den Testkombinationen der Fa. Boehringer (Mannheim) im optischen Test nach Warburg durch. Die Aktivitätsmessungen erfolgten bei einer Wellenlänge von 340 nm bei 25°C und einer Schichtdicke von 1 cm mit einem Photometer des Typs PMQ II der Fa. Zeiss. Bei Voruntersuchungen wurden im Serum folgende Normalwerte festgestellt: GOT = 5,6 mU/ml, GPT = 4,4 mU/ml, CPK = 0,6 mU/ml und SDH = 0,8 mU/ml.

Untersuchungsergebnisse

Wie allgemein bekannt ist, wiesen die Tiere eine unterschiedliche Kollapsbereitschaft auf. Dies zeigte sich einmal in dem schwankenden Zeitintervall vom Versuchsbeginn bis zum Kollapseintritt, zum andern aber auch in der Tatsache, daß bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen 4 Tiere nach dem Kollaps spontan starben. Bei dieser Sachlage ist es verständlich, daß auch die morphologischen Veränderungen sowie die Werte der Enzymbestimmungen eine gewisse Streubreite aufwiesen.

1. Histologische Befunde in der Leber

Nach 15 min. In den zentralen Läppchenregionen sind die Sinusoide erweitert. Bevorzugt in diesen Zonen enthalten die Leberzellen häufig unterschiedlich große, meist scharf begrenzte, fettfreie Vacuolen. Daneben fallen — in der Regel durch einige Zellreihen von den periportalen Feldern entfernt — zu den Zentralvenen ausgerichtete Leberzellgruppen auf, die durch ein kaum angefärbtes, feinfädig strukturiertes Cytoplasma, eine fehlende oder nur schattenhafte Kernanfärbung sowie durch ungewöhnlich deutliche Zellgrenzen gekennzeichnet sind. Bei diesen Herden handelt es sich somit um sog. Netznekrosen. In ihrer unmittelbaren

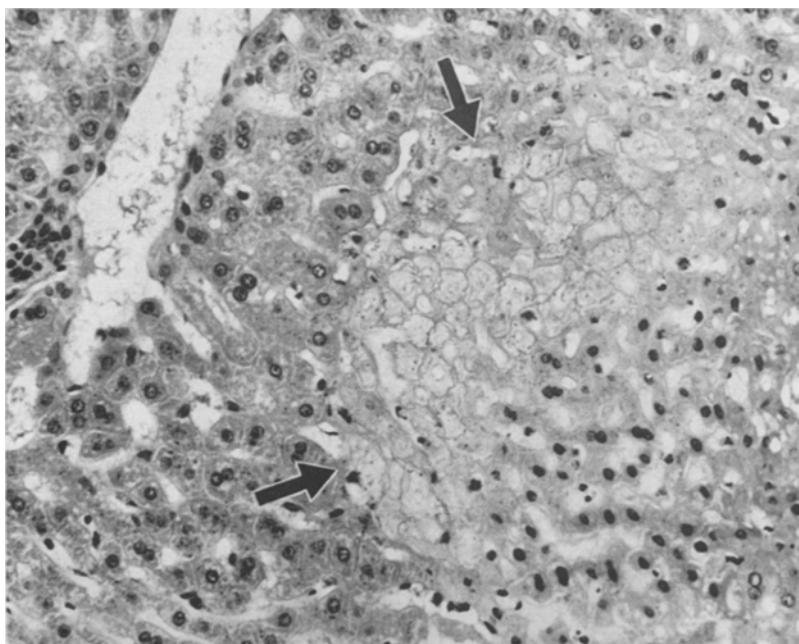


Abb. 1. H 39, 15 min nach Schockeintritt. Typische, durch einige Zellreihen von einem periportalen Feld getrennte sog. Netznekrose (↗). An der einen Seite finden sich erweiterte Sinusoide und atrophische Leberzellen mit Kernpyknosen. Formalin, Hämatoxylin-Eosin.
Vergr. 160fach

Umgebung und vornehmlich in der Nähe der Zentralvenen trifft man oft auf ektatische Sinusoide und verschmälerte Leberzellgruppen mit pyknotischen Kernen (Abb. 1).

Nach 90 min. Weiterhin stellen sich in den Läppchenzentren erweiterte Sinusoide und Leberzellen mit fettfreien Vacuolen sowie einige Netznekrosen dar. Zusätzlich sind disseminierte, im Zellverband liegende Leberzellen zu erkennen, die mit einer Abrundung, einer homogenen Beschaffenheit und gesteigerten Anfärbbarkeit des Cytoplasmas mit Eosin sowie Kernpyknosen frischen Einzelnekrosen entsprechen (Abb. 2).

Nach 3 Std. Die Sinusoide sind in den zentroacinären Gebieten nach wie vor erweitert. Hin und wieder lassen sich in den intraepithelialen, fettfreien Vacuolen Eiweißtropfen nachweisen. Zudem stellen sich vereinzelt Netznekrosen dar, die sich zum Teil in Auflösung befinden. Dabei deutet sich mehrfach die Ausbildung einer Entlastungshyperämie an. Seltener zeigen periphere Zellgruppen von Netznekrosen Übergänge in eine Coagulationsnekrose. Wie nach 90 min, trifft man schließlich verhältnismäßig häufig auf unterschiedlich alte und unregelmäßig in den Läppchen angeordnete „hyaline“ Einzelzellnekrosen von Leberzellen, die jetzt meistens außerhalb der Zellverbände in den Sinusoiden liegen und eine Ähnlichkeit mit Councilman-Körperchen aufweisen. An diese nekrotischen Zellen haben sich oft polymorphe Leukocyten angelagert.

Nach 6 Std. Die Auflösung und Resorption der Netznekrosen ist weiter fortgeschritten. Nach wie vor sind disseminierte Einzelzellnekrosen von Leberzellen zu erkennen.

Zusätzlich finden sich jetzt eben erfaßbare perizentrale, verhältnismäßig scharf begrenzte Gebiete, in denen das Cytoplasma der Leberzellen aufgelockert ist, eine reduzierte Basophilie aufweist und sich schwächer als üblich mit Eosin anfärbt. Die Kerne sind mitunter pyknotisch (Abb. 3). Gleichzeitig ist in diesen Zonen eine geringgradige, feintropfige, perivasale Verfettung der Leberzellen festzustellen.

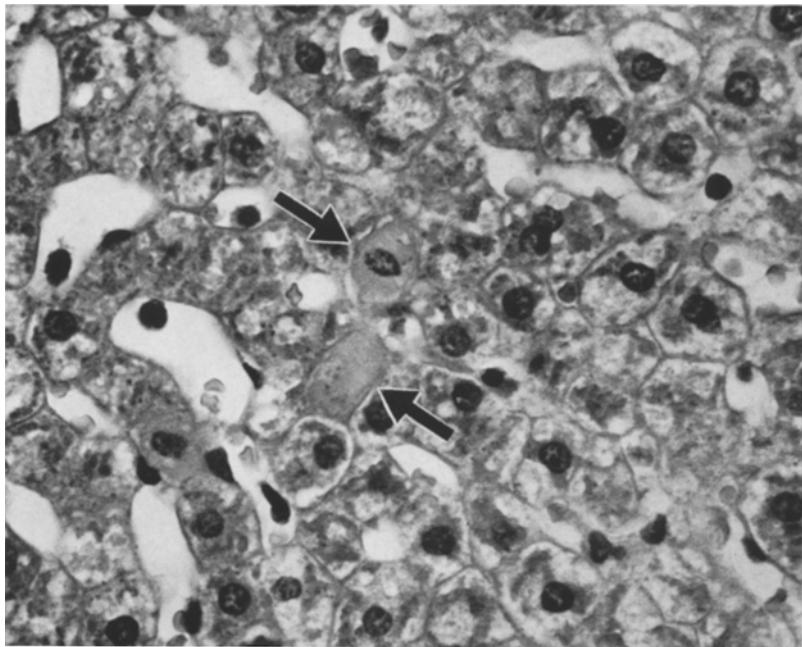


Abb. 2. H 42, 90 min nach Schockeintritt. Ektatische Sinusoide in der Umgebung einer Zentralvene sowie frische Einzelzellnekrosen von Leberzellen (↗). Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 400fach

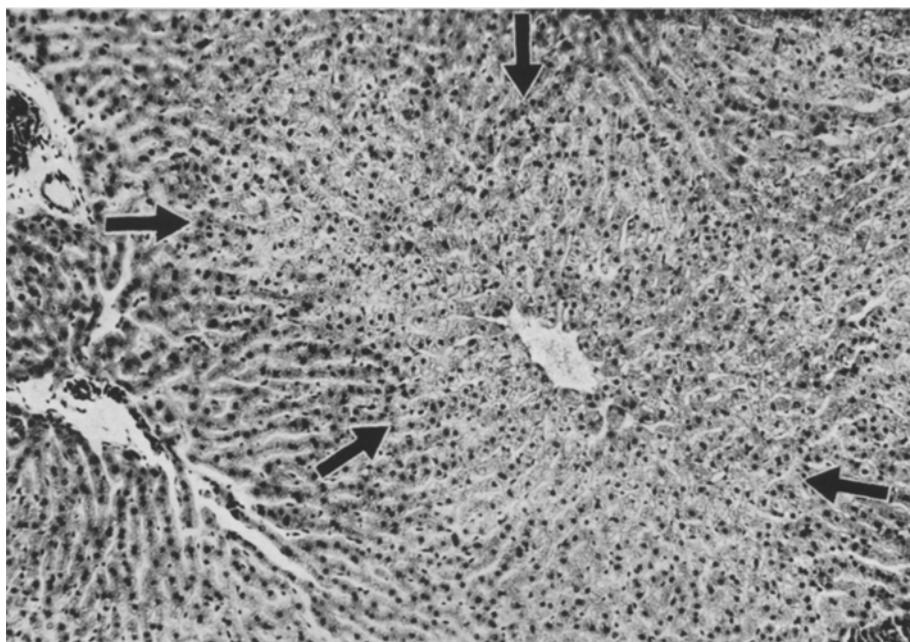


Abb. 3. H 47, 6 Std nach Schockeintritt. Verhältnismäßig scharf begrenztes, um eine Zentralvene angeordnetes Gebiet mit nur schwach angefärbten und daher hell erscheinenden Leberzellen (↗). Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 63fach

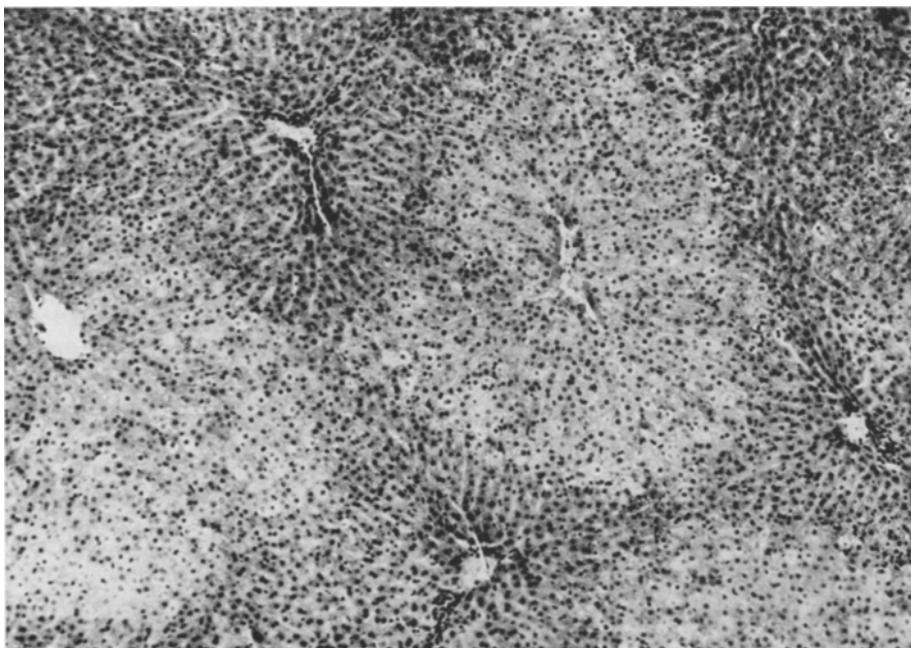


Abb. 4. H 13, 12 Std nach Schockeintritt. Deutlich ausgebildete helle Degenerationsherde in der Umgebung von Zentralvenen. „Helle zonale Degeneration“. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 63fach

Nach 12 Std. Im Vordergrund stehen jetzt verhältnismäßig scharf begrenzte Bezirke, in denen die Leberzellen bei einem Verlust der Basophilie und einer hydropsischen Vergrößerung ein helles, nur schwach mit Eosin anfärbbares, feinfädiges oder schaumiges Cytoplasma mit feintropfigen Fettablagerungen aufweisen. Die Kerne sind häufig pyknotisch (Abb. 4). — Diese unterschiedlich breiten, nekrobiotischen Bezirke sind um die Zentralvenen angeordnet und oft nur durch wenige Zellreihen von den portalen Feldern getrennt. Mitunter stehen sie in benachbarten Läppchen zwischen zwei Portalfeldern miteinander in Verbindung. — Bei einem Tier sind zusätzlich innerhalb dieser „hellen“ Degenerationsbezirke, und zwar vornehmlich um die Zentralvenen angeordnete, nicht die Peripherie der nekrobiotischen Abschnitte erreichende Zonen entstanden, in denen die Leberzellen eher komprimiert erscheinen. Sie besitzen ein homogenes Cytoplasma mit einer deutlich gesteigerten Acidophilie und pyknotischen oder kaum anfärbbaren Kernen (Abb. 5). Hier ist also ein Übergang in eine Coagulationsnekrose erfolgt. Daneben finden sich disseminierte, z.T. zerfallende Einzelzellnekrosen. Die Sinusoide sind nicht mehr erweitert. Netznekrosen lassen sich nicht mehr feststellen.

Nach 24 Std. Zu diesem Zeitpunkt sind die Befunde uneinheitlich. Bei einigen Tieren sieht man lediglich zerfallende, perizentral gelegene fokale Leberzellnekrosen, die oft von polymorpdkernigen Leukocyten umgeben werden. Die übrigen Leberzellen sind von zentral nach peripher abnehmend fein- bis mitteltropfig verfettet. Zwei Tiere zeigen, ähnlich wie bereits beschrieben, teils auf Läppchen beschränkte, teils durch Brücken in Verbindung stehende, oft bis in die Nähe der periportalen Felder reichende „helle“, scharf begrenzte Bezirke (Abb. 6), in denen — offenbar von zentral nach peripher fortschreitend — ein Übergang in Coagulationsnekrosen eingetreten ist.

Bei anderen Tieren sind bereits komplett eingeschlossene, scharf begrenzte zonale Coagulationsnekrosen ohne und mit Brückenbildungen entstanden. Hier findet man von den Zentralvenen bis zur scharf begrenzten Peripherie der betroffenen Abschnitte schwer geschädigte Leberzellen, die bei einer zunächst noch angedeutet erhaltenen Plattenstruktur ein homogenes, stark acidophiles

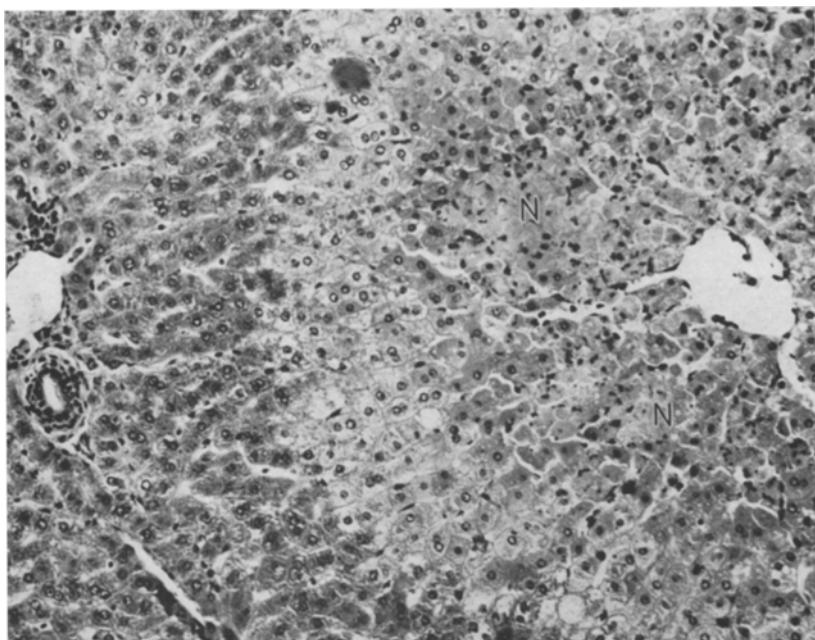


Abb. 5. H 13, 12 Std nach Schockeintritt. Heller Degenerationsherd mit zentral beginnendem Übergang in eine Coagulationsnekrose (N). Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100fach

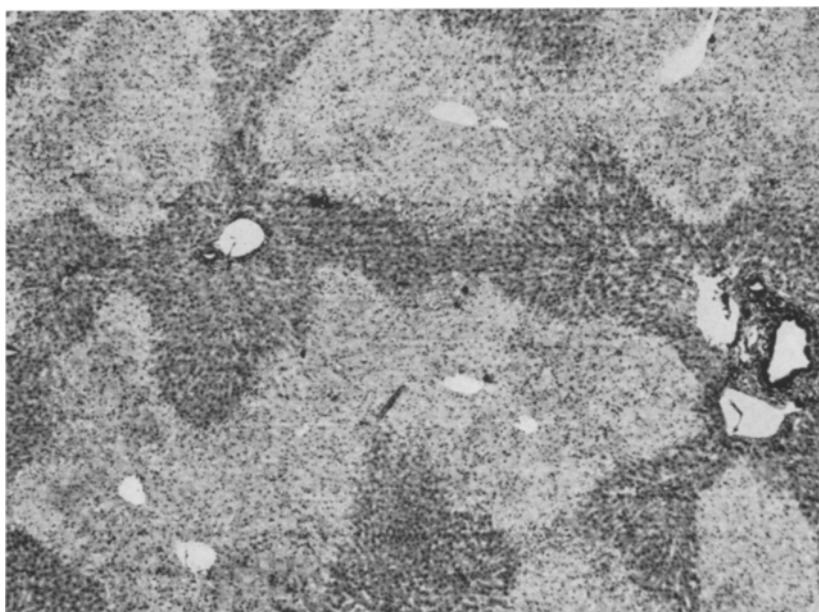


Abb. 6. H 8, 24 Std nach Schockeintritt. Ausgedehnte, z.T. durch Brückenbildungen miteinander in Verbindung stehende zonale Nekrosen. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 25fach

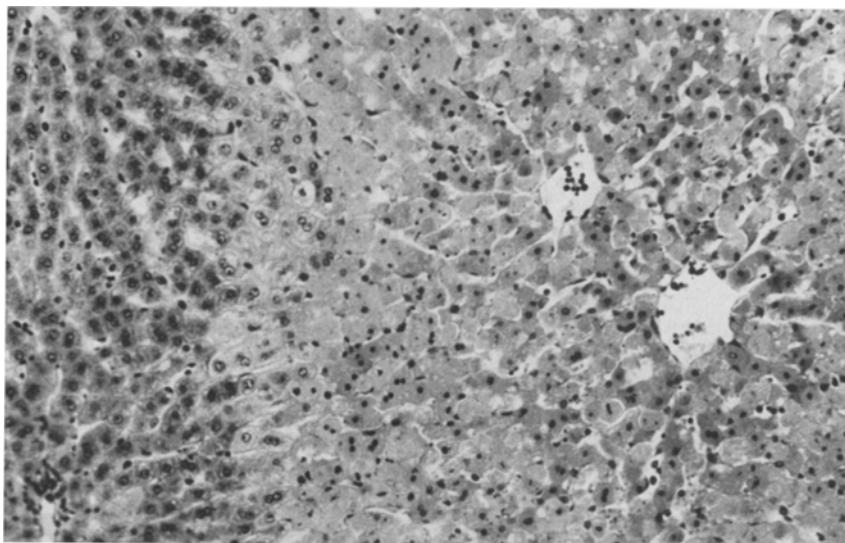


Abb. 7. H 7, 24 Std nach Schockeintritt. Voll ausgebildete zonale Nekrose mit streckenweise noch erkennbarer Bälkchenstruktur. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100fach

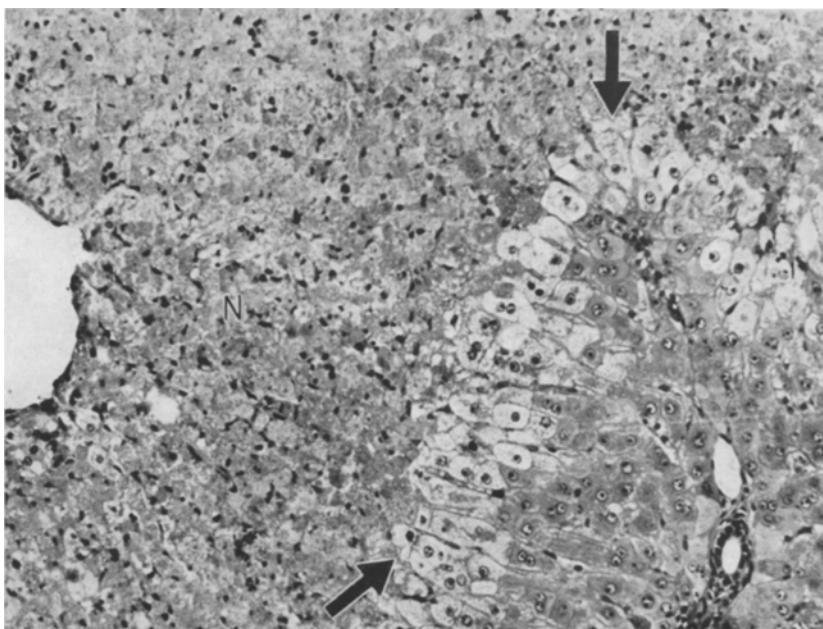


Abb. 8. H 15, 48 Std nach Schockeintritt. Helle Regeneratzellen (\nearrow) an der Grenze zwischen einer zonalen Nekrose (N) und erhaltenem Leberparenchym. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100fach

Cytoplasma besitzen. Die Kerne sind pyknotisch oder stellen sich nicht mehr dar (Abb. 7). — Wenig später kommt es zu einer Aufhebung der ursprünglichen Struktur. Die Leberzellen zeigen dann nach einer Abrundung alle Stadien des Zerfalls. Trotz der ausgedehnten Nekrosen ist das Gitterfasernetz der Sinusoide mit den Sternzellen unverändert.

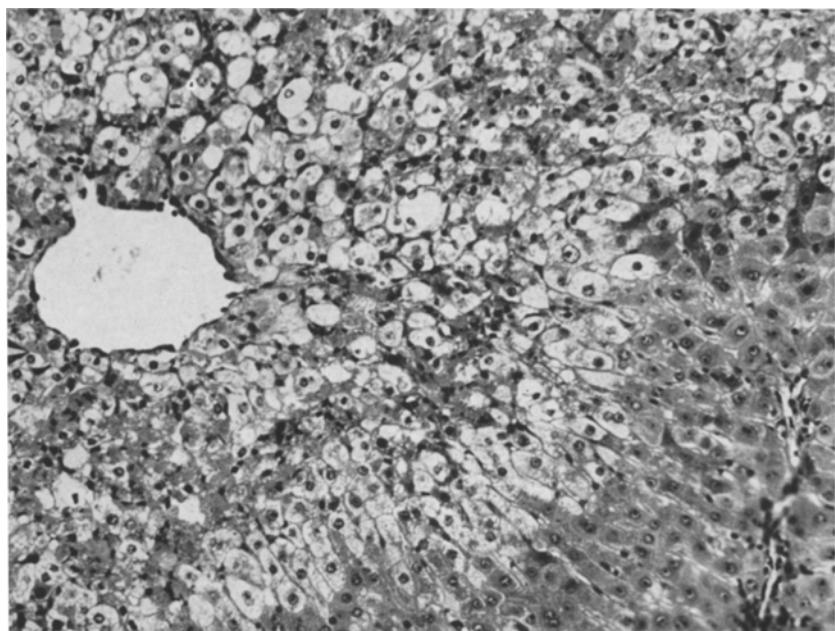


Abb. 9. H 15, 48 Std nach Schockeintritt. Zum Teil bereits resorbierte und in weiten Strecken von hellen Regeneratzellen durchsetzte zonale Nekrose. Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100fach

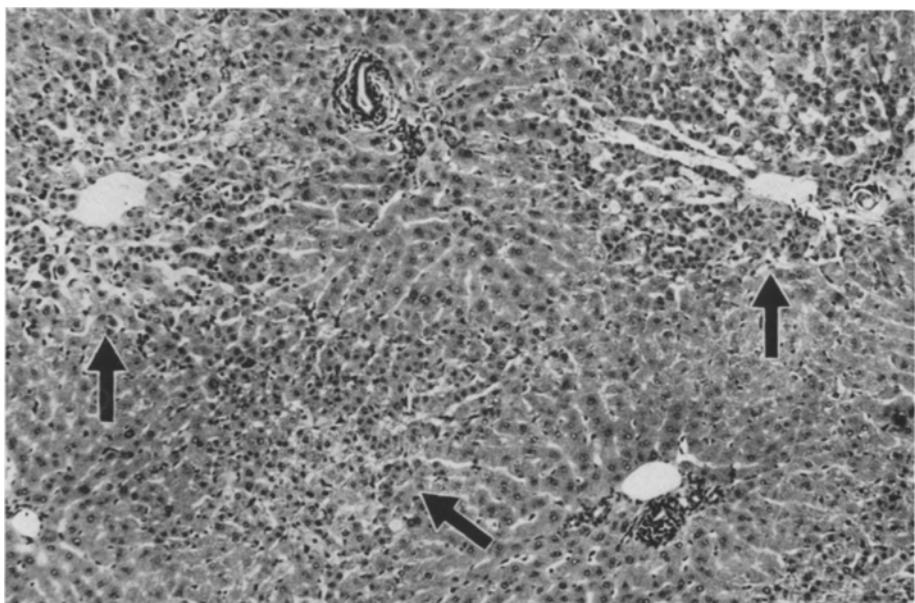


Abb. 10. H 22, 8 Tage nach Schockeintritt. Unregelmäßige Bälkchenstruktur und aktivierte Sternzellen als Restzustand zentroacinarer Nekrosen (↗). Formalin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 63fach

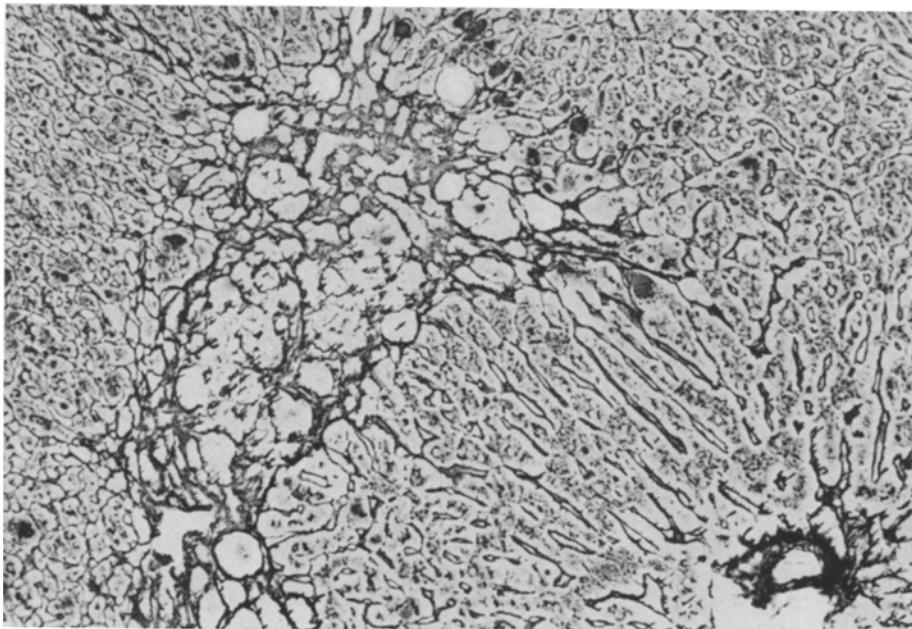


Abb. 11. H 19, 8 Tage nach Schockeintritt. Perizentrale Kollapszone als Restzustand einer zonalen Nekrose. Formalin, Versilberung nach Gomori. Vergr. 100fach

Während die nekrotischen Leberzellen in der Regel deutlich verfettet sind, zeigen die erhaltenen Leberzellen nur eine geringe perivasale Verfettung. Am Übergang der Nekrosen zu erhaltenem Leberparenchym trifft man in erweiterten Sinusoiden mehrfach hyaline Thromben. Zudem sind hier hin und wieder lockere Leukocytenansammlungen zu erkennen.

Nach 48 Std. Das Bild wird von peripher scharf begrenzten, zum Teil durch Brücken miteinander in Verbindung stehenden, im Zerfall und in Resorption befindlichen zonalen Coagulationsnekrosen beherrscht. Dazwischen finden sich mit nekrotischem Detritus, Erythrocyten oder hyalinen Thromben gefüllte erweiterte Sinusoidabschnitte. Die Sternzellen sind häufig vergrößert; sie enthalten im Cytoplasma eosinophile Schollen und Granula. Periphere Abschnitte der Nekrosen werden streckenweise locker von polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt.

An der Grenze zwischen nekrotischem und intaktem Gewebe findet man jetzt eine schmale Zone, die durch große, unregelmäßige, oft zweikernige Leberzellen mit einem hellen schaumigen oder feinfädig strukturierten Cytoplasma gekennzeichnet ist (Abb. 8). Ab und zu befinden sich diese Zellen im Stadium der Teilung. Gelegentlich sieht man zonale Nekrosen, in denen die beschriebenen hellen Zellen von der Peripherie her zwischen dem nekrotischen Detritus — offenbar Sinusoidwände als Leitschiene benutzend — bis in die Nähe der Zentralvenen vorgedrungen sind (Abb. 9).

Nach 4—8 Tagen. Die Mehrzahl der zonalen Nekrosen ist trotz ihrer Ausdehnung durch neu gebildete, zum Teil noch wenig strukturierte Leberzellen mit einem hellen Cytoplasma ersetzt. In anderen Lebern weisen nur Unregelmäßigkeiten in der Form und Anordnung der Leberzellen sowie aktivierte Sternzellen auf die vorangegangene Schädigung hin (Abb. 10). Seltener sind kleine perizentrale, von Makrophagen durchsetzte Kollapsfelder entstanden (Abb. 11). Eine Leberzellverfettung liegt nicht mehr vor.

2. Histologische Befunde im Herzmuskel

Nach 15 min. Vornehmlich im lateralen Anteil der linken Kammerwand findet sich im mittleren Drittel ein leichtes bis mäßiggradiges interstitielles Ödem, das zu einem Auseinanderweichen der Muskelzellen geführt hat. In diesen Abschnitten, aber auch im inneren Drittel

bis an das Endokard heranreichend, enthalten die Muskelzellen in wechselnder Menge fettfreie Vacuolen. Sie haben häufig zu einer Deformierung der Zellkerne geführt. Seltener sind auch intranukleäre Vacuolen entstanden.

Nach 90 min. Zusätzlich stellen sich in der inneren, d.h. in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand Muskelzellen mit unterschiedlich breiten, quer zur Längssachse angeordneten Verdichtungszonen nach Art „hyaliner Querbänder“ dar. Sie sind zum Teil unregelmäßig über die Zellen verteilt, zum Teil jedoch auch bevorzugt um Glanzstreifen angeordnet. Schließlich sind — wiederum bevorzugt in der inneren Hälfte des linken Ventrikels — frische Einzel- und Gruppennekrosen von Herzmuskelzellen entstanden. Häufig werden sie von vacuolierten Muskelzellen umgeben.

Nach 3—12 Std. In diesem Zeitintervall lassen sich keine zusätzlichen neuen histologischen Befunde erheben. Allerdings sind bei einem Teil der Tiere die bereits geschilderten Veränderungen wesentlich deutlicher ausgeprägt als zu früheren Zeitpunkten.

Nach 24—48 Std. Neben einem interstitiellen Ödem in der linken Kammerwand und einer nur noch verhältnismäßig selten vorkommenden und auf einzelne Muskelzellen bzw. kleine Zellgruppen beschränkten Vacuolisierung finden sich im endokardnahen Anteil des linken Ventrikels zum Teil voll ausgebildete, zum Teil zerfallende Einzel- und Gruppenzellnekrosen. In ihrem Bereich lässt sich mitunter eine Wucherung der ortständigen Mesenchymzellen erfassen.

Nach 4 Tagen. Die Mehrzahl der Nekrosen befindet sich — unabhängig von der Lokalisation — im feingranulären oder scholligen Zerfall. Hin und wieder weisen gewucherte Bindegewebszellen auf eine frühere, bereits vollständig resorbierte Myokardnekrose hin. Das interstitielle Ödem hat sich zurückgebildet. Intracelluläre Vacuolen sind nicht mehr vorhanden.

Nach 8 Tagen. Vornehmlich in der inneren Schale des linken Ventrikels finden sich herdförmige Mesenchymzellwucherungen, in deren Bereich neugebildete kollagene Fibrillen nachweisbar sind. Verhältnismäßig selten sieht man zwischen gewucherten Mesenchymzellen noch nekrotische Muskelzellreste.

3. Befunde bei den Enzymbestimmungen

a) *Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.* Bei unseren Versuchen fand sich bereits 15 min nach Schockeintritt eine beträchtliche Erhöhung der Enzymaktivität im Serum mit einem Mittelwert von 237 mU/ml. Nach 3 Std wurde ein erster Gipfel (Mittelwert: 452 mU/ml) gefunden, dem nach einem vorübergehenden Abfall nach 24 Std ein weiterer Gipfel mit einem Mittelwert von 445 mU/ml folgte. Trotz eines nachfolgenden steilen Abfalls war der Normwert nach 8 Tagen (Mittelwert: 24 mU/ml) bei den meisten Tieren noch nicht erreicht.

b) *Glutamat-Pyruvat-Transaminase.* Bereits 15 min nach Schockeintritt stellten sich erhöhte Werte dar, die nach 3 Std einen ersten Gipfel (Mittelwert: 58 mU/ml), nach 24 Std einen zweiten (Mittelwert: 90 mU/ml) erreichen. Danach kam es zu einem steilen Abfall; nach 8 Tagen lagen die Werte im Bereich der Norm.

c) *Sorbit-Dehydrogenase.* 15 min nach Eintritt des Schocks sahen wir einen deutlichen Anstieg der Aktivität im Serum. Nach 3 Std war ein erster Gipfel mit einem Mittelwert von 188 mU/ml, nach 12 Std ein weiterer mit einem Mittelwert von 309 mU/ml festzustellen. Danach folgte ein Abfall, der selbst nach 8 Tagen mit einem Mittelwert von 9 mU/ml den Normwert noch nicht erreicht hatte.

d) *Creatin-Phosphokinase.* 15 min nach Eintritt des Schocks lag bereits eine erhöhte Aktivität im Serum vor, die nach 90 min einen mittleren Wert von 38,6 mU/ml erreichte. Nach einem vorübergehenden Absinken stieg die Enzymaktivität nach 2 Std auf einen mittleren Wert von 160 mU/ml an, um dann kontinuierlich abzufallen. Auch die Aktivität dieses Enzyms war mit einem Mittelwert von 6,0 mU/ml 8 Tage nach Versuchsbeginn noch erhöht.

Diskussion

1. Ablauf der morphologischen Veränderungen in der Kaninchenleber nach einem einmaligen orthostatischen Schock

Im Anschluß an einen einmaligen orthostatischen Schock können beim Kaninchen in der Leber erhebliche Veränderungen entstehen, die bis zum Untergang

größerer Parenchymabschnitte führen. Dabei lassen sich drei Stadien der Schädigung voneinander abgrenzen:

1. Das Stadium der uncharakteristischen Veränderungen,
2. das Stadium der zonalen Nekrosen,
3. das Stadium der Reparation.

Das *Stadium der uncharakteristischen Veränderungen* erstreckt sich bis etwa 6 Std nach Eintritt des Schocks. In diesem Stadium stellte sich regelmäßig eine *Erweiterung der perizentralen Sinusoide* dar; ein Befund, der von zahlreichen anderen Untersuchern ebenfalls als Frühfolge eines Schocks beobachtet wurde (u.a. Ellenberg und Osserman, 1951; Sherlock, 1965; Shoemaker, Szanto und Andersen, 1965; Sandritter und Lasch, 1967). In diesen Gebieten fanden wir gleichzeitig — in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Bywaters, 1948; Haraszti und Endes, 1959; Reinert, Piroth, Hoer und Goersch, 1964; Sandritter und Lasch, 1967) — in den Leberzellen bereits nach 15 min in wechselnder Menge scharf begrenzte *fettfreie Vacuolen*, in denen sich später hin und wieder Eiweißniederschläge nachweisen ließen. Daneben waren, ebenfalls sehr frühzeitig, disseminiert angeordnete, jedoch zentro-intermediär betont, *Einzelzellnekrosen von Leberzellen* zu erkennen. Sie entwickelten sich zunächst innerhalb der Zellplatten, lagen aber später frei in den Sinusoiden und wiesen dabei mit einer abgerundeten Form und einem homogenen, stark eosinophilen Cytoplasma eine Ähnlichkeit mit Councilman-Körperchen auf. An diese Einzelzellnekrosen hatten sich häufig polymorphe kernige Leukocyten angelagert. Entsprechende Befunde wurden u.a. von de Brito und Montenegro (1960), Haraszti und Endes (1960), Sandritter und Lasch (1967) beschrieben.

Bemerkenswert ist schließlich die Tatsache, daß während der ersten 6 Std nach Eintritt des Schocks in den Lebern häufig *Netznekrosen* vorlagen. Über das Wesen dieser regressiven Leberzellveränderung, die der Gruppe der hydro-pischen Degeneration zuzuordnen ist, haben erst kürzlich Korb, Gedigk, Müller und Müller (1969) berichtet.

Das *Stadium der zonalen Nekrosen* beginnt zwischen 6 und 12 Std und reicht bis etwa 48 Std nach Eintritt des Schocks. Die zonalen Nekrosen (Popper und Schaffner, 1961) erstreckten sich bei unserer Versuchsanordnung auf die zentralen bzw. zentralen *und* intermediären Läppchenanteile; sie waren z.T. durch unterschiedlich breite Ausläufer (sog. Brückenbildungen) mit Nekrosen in benachbarten Läppchen verbunden. Die Nekrosen reichten bis unmittelbar an die Zentralvenen und zeigten auffallend scharfe periphere Grenzen. Es handelte sich somit nicht um „zentrale Nekrosen“ im Sinne von Kettler (1949).

Im Initialstadium der zonalen Nekrosen kam es in den betroffenen Läppchenanteilen zu einem leichten Ödem der Leberzellen mit Volumenvergrößerung und einem Verlust der cytoplasmatischen Basophilie. Gleichzeitig war die Anfärbbarkeit des Cytoplasmas mit Eosin herabgesetzt. Die Kerne zeigten zunächst keine Besonderheiten, später traf man zunehmend auf Kernpyknosen. Die Sinusoide in den Läppchenzentren waren jetzt nicht mehr erweitert. Durch die reduzierte Anfärbbarkeit des Leberzellcytoplasmas hoben sich die veränderten Abschnitte als helle Zonen gut vom übrigen Leberparenchym ab. Wir möchten daher diese Frühphase der zonalen Nekrose als „*zonale helle Degeneration*“ bezeichnen. Sie be-

sitzt eine gewisse Ähnlichkeit mit der „zonalen eosinophilen Degeneration“ (Popper und Schaffner, 1961; Netter, 1964), unterscheidet sich jedoch von ihr durch eine reduzierte Acidophilie des Leberzellcytoplasmas.

Die „helle zonale Degeneration“ ist in der beschriebenen Form nur während eines kurzen Zeitintervalls anzutreffen. Dies mag der Grund dafür sein, daß sie bisher kaum beobachtet wurde, obwohl sie sich auch im Obduktionsmaterial und in Leberbiopsien nachweisen läßt.

Fast identische Veränderungen wie bei der „hellen zonalen Degeneration“ — insbesondere bei Verwendung unfixierter Gewebsschnitte — lassen sich auch in der Frühphase von Myokardnekrosen (u.a. Krug und Korb, 1966) und experimentellen Niereninfarkten (u.a. Runge, 1968) erfassen. Es besteht Grund zu der Annahme, daß der reduzierten Anfärbarkeit des Cytoplasmas eine Veränderung des Zell-pH-Wertes zur sauren Seite hin, wahrscheinlich durch eine Ansammlung saurer Stoffwechselprodukte zugrundeliegt.

Wenig später trat innerhalb der „zonalen hellen Degeneration“ — in der Regel von zentral nach peripher fortschreitend und schließlich den ganzen geschädigten Bezirk einnehmend — eine Umwandlung in typische *zonale Nekrosen* ein. Dabei kam es zu einer homogenen Umwandlung und gesteigerten Eosinophilie des Cytoplasmas sowie zu schweren Kernveränderungen meist unter dem Bild von Kernpyknosen, weniger häufig auch zu Caryolyse. Die bälkchen- bzw. plattenförmige Anordnung der Leberzellen blieb dabei zunächst noch erhalten. Später trat eine Dissoziation der nekrotischen Leberzellen ein, die dann in unregelmäßige Bruchstücke zerfielen, ohne daß sich zu irgendeinem Zeitpunkt Hinweise für eine Zerstörung auch des retikulären Gerüstes der Sinusoidwände und der Kupfferschen Sternzellen ergaben.

Innerhalb der voll ausgebildeten und zerfallenden zonalen Nekrosen fanden wir hin und wieder eine Entlastungshyperämie, eine lockere periphere Durchsetzung mit polymorphkernigen Leukocyten sowie vornehmlich am Übergang zu intaktem Lebergewebe erweiterte Sinusoidabschnitte mit hyalinen Thromben. Voll ausgebildete zonale Nekrosen waren bei unserer Versuchsanordnung frühestens 24 Std nach dem Schock entstanden. Damit besteht eine gute morphologische und zeitliche Übereinstimmung mit den Befunden anderer Untersucher (u.a. Meessen, 1939; Bywaters, 1948; Clarke, 1950; Ellenberg und Osserman, 1961; Reinert, Piroth, Hoer und Goersch, 1964; Sherlock, 1965).

Den zonalen Nekrosen entsprechende Befunde, und zwar besonders eine nach einiger Zeit nachweisbare gesteigerte Anfärbarkeit nekrotischer Zellen mit Eosin, lassen sich ebenfalls bei experimentellen Herzinfarkten (Korb, 1964) und bei experimentellen Niereninfarkten (Runge, 1968) erheben. Allerdings schreitet bei den Infarkten die gesteigerte Anfärbarkeit der nekrotischen Zellen mit Eosin von der Peripherie zum Zentrum fort, während sie bei den zonalen Lebernekrosen ganz offensichtlich im Zentrum beginnt und sich dann zur Läppchenperipherie ausbreitet. Bei Infarktnekrosen wird die gesteigerte Eosinophilie mit einer erneuten Änderung des Zell-pH-Wertes zur alkalischen Seite hin erklärt, an dessen Zustandekommen ein Einstrom von Serumplasmabestandteilen aus dem erhaltenen Gebiet maßgeblich beteiligt sein soll. Ob diese Annahme auch auf unsere Befunde in der Leber übertragen werden kann, läßt sich aufgrund der bisherigen Beobachtungen nicht entscheiden.

Das *Stadium der Reparation* beginnt bei voll ausgebildeten, zerfallenden und in Resorption befindlichen, zonalen Nekrosen etwa 48 Std nach Eintritt des Schocks; es kann bereits 2—6 Tage später beendet sein.

Lichtmikroskopisch wurde bei unseren Versuchen die Reparation durch das Auftreten unregelmäßiger, mitunter auffallend großer, wenig strukturierter, fast

wasserklarer, ein- und häufig auch zweikerniger Zellen eingeleitet. Solche Zellen, im Zusammenhang mit Schockzuständen von Bywaters (1948) sowie von Ellenberg und Osberman (1951) beobachtet, entstanden bei unserem Versuch in unmittelbarem Kontakt zur Peripherie zonaler Nekrosen, die sie dann ein- oder mehrreihig kranzförmig umgaben. Auf den ersten Blick könnte man vielleicht geneigt sein, diese Zellen als „blasig entartete“ Leberzellen (Altmann, 1955) zu bezeichnen, wie sie u.a. an der Peripherie toxisch bedingter Leberzellnekrosen auftreten können (Kettler, 1952, 1958). Diese Vermutung hält jedoch einer näheren Prüfung nicht stand. Im Gegensatz zur „blasigen Entartung“, die durch ein fast pflanzenzellartiges Cytoplasma sowie pyknotische Kerne gekennzeichnet ist und eine schwere, in der Regel wahrscheinlich sogar irreversible Zellschädigung darstellt, besaßen die von uns beobachteten, ebenfalls fast blasig strukturierten Zellen einen oder mehrere Kerne, die keine Hinweise für eine Schädigung boten und sich gelegentlich sogar in Teilung befanden. Da außerdem Stadien getroffen wurden, in denen solche zunächst wenig strukturierten und auch wenig differenzierten Zellen zwischen den Resten nekrotischer Leberzellen bis zur Zentralvene vorgedrungen waren, unterliegt es keinem Zweifel, daß es sich um Regeneratzellen handelt (Killip und Payne, 1960), die später verhältnismäßig schnell die Gestalt typischer Leberzellen annehmen können.

Die Beseitigung der nekrotischen Leberzellen nahm nur wenig Zeit in Anspruch. Trotz ausgedehnter zonaler Nekrosen, und zwar auch bei Brückenbildungen, war eine restitutio ad integrum die Regel, wie es auch von anderen Untersuchern (u.a. Clarke, 1950; de Brito und Montenegro, 1960; Martin und Hackel, 1966) beobachtet worden war. Nur selten hatten sich schmale Kollapszonen ausgebildet.

2. Morphologische Veränderungen im Herzmuskel des Kaninchens nach einem einmaligen orthostatischen Schock

Lichtmikroskopisch traten vornehmlich in der inneren, d.h. in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand Veränderungen auf.

Bereits 15 min nach Eintritt des Schocks waren in diesem Gebiet ein *interstitielles Ödem* und in unterschiedlich großen Muskelzellgruppen *fettfreie Vacuolen* zu erkennen. Nach 90 min sah man zusätzlich *hyaline Querbänder*. Entsprechende homogene bandförmige Verdichtungen grenzten mitunter an Glanzstreifen an, so daß hier Bilder wie bei sog. „*zonalen Läsionen*“ vorlagen. Daneben stellten sich bereits zu diesem Zeitpunkt erste *Einzel- und Gruppennekrosen* von *Herzmuskelzellen* dar. Nach 24—48 Std war ein gewisser Höhepunkt bei der Entwicklung von Nekrosen erreicht. Danach ließ sich nur ein geringes interstitielles Ödem feststellen. Intracelluläre fettfreie Vacuolen waren nicht mehr vorhanden. Die nekrotischen Herzmuskelzellen zerfielen in Schollen oder Granula und wurden schnell resorbiert. Gleichzeitig trat eine Wucherung der ortständigen Mesenchymzellen ein.

Diese Veränderungen im Herzmuskel sind seit längerer Zeit bekannt. Sie wurden besonders im Zusammenhang mit allen Formen der Coronarinsuffizienz bzw. eines Sauerstoffmangels beschrieben (Büchner, 1939; Korb 1964; dort weitere Literatur). Dies gilt vor allem für die Entstehung fettfreier Vacuolen in den Herzmuskelzellen (Grundmann, 1951; Becker, 1954; Büchner, 1966), ein Vorgang,

der allgemein auf eine energetische Insuffizienz zurückgeführt wird (u.a. Büchner, Mölbert und Thale, 1959).

Den hyalinen Querbändern, die Korb und Totovic (1967 a) bei experimentellen Herzinfarkten ebenfalls sehr frühzeitig (bereits nach 30 min) sahen, liegen herdförmige regressive Veränderungen zugrunde, die sich im Bereich hochgradig kontrahierter Myofilamentabschnitte entwickeln und in eine partielle Nekrose übergehen können (Korb und Totovic, 1967 b; Onishi, 1967; Büchner und Onishi, 1968). Auf ähnliche Veränderungen in unmittelbarer Nähe der Glanzstreifen machten zuerst Martin und Hackel (1963, 1966) aufmerksam. Sie bezeichneten sie als „zonale Läsionen“ und fanden sie vornehmlich im Herzmuskel nach einem hämorrhagischen Schock.

Über herdförmige Veränderungen in der inneren Schale der linken Kammerwandmuskulatur nach Schockzuständen berichten u.a. Meessen (1939), Taterka (1939) sowie Sandritter und Lasch (1967).

Vergleicht man die morphologischen Befunde am Herzmuskel und an der Leber, so zeigt sich eine gewisse Ähnlichkeit in dem Ablauf der regressiven Veränderungen. Auch im Herzmuskel deuten sich verschiedene Stadien der Schädigung an. Das interstitielle Ödem, die fettfreien Vacuolen und die hyalinen Querbänder lassen sich mit dem Stadium der uncharakteristischen Veränderungen in der Leber, das Auftreten von Gruppennekrosen im Myokard mit den zonalen Nekrosen in der Leber vergleichen. Außerdem treten diese Läsionen im Herzmuskel meistens nacheinander und etwa zu dem gleichen Zeitpunkt wie die entsprechenden Schäden in der Leber auf. Trotzdem möchten wir beim Herzen eine Stadieneinteilung der morphologischen Veränderungen nicht mit der gleichen Konsequenz vornehmen wie in der Leber, da diese Läsionen auch nebeneinander sichtbar sein können und nicht unbedingt an einen bestimmten Zeitabschnitt gebunden sind.

Von besonderer Bedeutung erscheint uns die Tatsache, daß sich bei der verwendeten Versuchsanordnung bereits 15 min nach Eintritt des Schocks eindeutige, lichtmikroskopisch erkennbare Veränderungen im Herzmuskel erfassen ließen. Daraus kann gefolgert werden, daß bei einem orthostatischen Kollaps das Leberparenchym und das Myokard annähernd gleichzeitig geschädigt wurden.

3. Verhalten der Zellenzyme im Serum nach einem einmaligen orthostatischen Schock beim Kaninchen

Alle berücksichtigten Enzyme, nämlich die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, die Glutamat-Pyrovat-Transaminase, die Sorbit-Dehydrogenase und die Creatin-Phosphokinase waren bereits 15 min nach Eintritt des Schocks erhöht und wiesen im weiteren Verlauf zwei Gipfel auf. Der erste Gipfel lag zwischen 90 min und 3 Std und entsprach somit etwa dem Stadium der uncharakteristischen Veränderungen. Der zweite Gipfel zwischen 12 und 24 Std kann auf das Stadium der zonalen Nekrosen bezogen werden. Dieser zweite Gipfel war bei der GPT, der SDH und der CPK höher als der erste, bei GOT lag er etwa gleich hoch. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Abfall; dabei erreichte aber nur die GPT im Serum zu Versuchsende, d.h. 8 Tage nach Eintritt des Schocks, den Normwert.

Wie es aufgrund der morphologischen Befunde zu erwarten war, lag eine z. T. beträchtliche Erhöhung der sog. leberspezifischen Enzyme (GPT und SDH) vor, was sich mit den Angaben von Hauss und Leppelmann (1957) deckt, nach denen jeder Kollapszustand zu einem vermehrten Auftreten von Leberzellenzymen im Serum führt. Daneben zeigen die Befunde, daß nicht nur die Leber, sondern von Anfang an auch andere Organe und hier offenbar vornehmlich das Myokard geschädigt werden.

Der verhältnismäßig frühzeitig nachweisbare Anstieg der Zellenzyme im Serum ist nicht verwunderlich, ist es doch bekannt, daß ein Austritt der Enzyme aus den Zellen bereits bei lichtoptisch noch nicht erfaßbaren Schäden erfolgen kann. In diesem Zusammenhang sei auf Angaben von Schmidt, Schmidt, Horn und Gerlach (1962) hingewiesen, nach denen durch eine Hypoxie ein deutlicher Anstieg von Zellenzymen im Serum bereits 4—6 Std vor strukturellen Zellveränderungen erfolgt.

Eine besondere Bedeutung der Enzymbestimmungen sehen wir in der Tatsache, daß auch bei den Fällen, bei denen 4 und 8 Tage nach dem Schock kaum noch morphologische Veränderungen vorlagen, in früheren Zeitpunkten genauso hohe Enzymwerte nachgewiesen werden konnten wie bei den Tieren, welche wir ein bis zwei Tage nach dem Eintritt des Schocks, also während des größten Anstieges der Serumenzyme, histologisch untersucht hatten. Der durch den Anstieg der Serumenzyme angezeigte ausgedehnte Parenchymuntergang war also nach wenigen Tagen wieder völlig ausgeglichen. Diese Beobachtungen stehen mit der Annahme im Einklang, daß in der Leber eine schnelle Reparation schockbedingter Nekrosen erfolgen kann.

Überblickt man diese Befunde, so zeigt es sich, daß durch einen einmaligen orthostatischen Schock beim Kaninchen schon nach kurzer Zeit disseminierte Einzelzellnekrosen von Leberzellen und nach einigen Stunden charakteristische zonale Nekrosen auftreten können. Diese Parenchymzelluntergänge werden trotz ihrer Ausdehnung schnell resorbiert und durch Regenerate ersetzt, so daß es in der Regel zu einer restitutio ad integrum kommt.

Aus den Untersuchungen geht weiterhin hervor, daß nahezu gleichzeitig mit der Entwicklung der Leberschädigung auch z. T. schwere Veränderungen im Herzmuskel und hier vornehmlich in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand entstehen.

Für das Verständnis der *kausalen Genese der morphologischen Veränderungen in der Leber* ist eine Erörterung des pathologisch-physiologischen Geschehens beim Schock zweckmäßig.

Unabhängig von der Ursache des Schocks kommt es frühzeitig zu einem Abfall des Herzminutenvolumens und des Blutdruckes, was über eine Stimulation des Sympathicus eine Tachykardie und eine Constriction der Arteriolen in der Gefäßperipherie zur Folge hat.

Diese Arteriolen-Constriction betrifft nur bestimmte Gefäßgebiete. Dadurch wird trotz der kardiovaskulären Veränderungen eine zunächst ausreichende Durchblutung von Herz und Gehirn gewährleistet, ein Vorgang, der auch als Zentralisation bezeichnet wird. Gleichzeitig scheint ein Teil des Blutes die Lunge durch Kurzschlüsse unter Umgehung ventilierten Alveolen zu durchströmen. Dadurch wird eine arterielle Hypoxie und eine reaktive Tachypnoe verursacht (Schaub und Rothlin, 1965). Die insgesamt reduzierte Zirkulation hat eine gesteigerte Ausnutzung des O₂-Gehaltes im arteriellen Blut zur Folge. Dementsprechend sinkt der O₂-Gehalt des venösen Blutes. Synchron sinkt auch der intravasale hydrostatische Druck, so daß Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn einströmen kann. Trotz aller Kompensationsmöglichkeiten

kommt es jedoch beim protrahierten Schock zu einem zunehmenden O_2 -Mangel in den Organen, welche zur Energiegewinnung die anaerobe Glykolyse heranziehen. Dabei werden saure Stoffwechselendprodukte gebildet, welche eine Acidose verursachen. Sie bewirkt ein Sistieren des Flüssigkeitseinstromes aus dem Interstitium in die Gefäße. Schließlich kann sogar eine Transsudation eintreten. Ist dies der Fall, steigt die Blutviscosität, wodurch die Zirkulation weiter beeinträchtigt wird (Sandritter und Lasch, 1967; dort auch weitere Literatur). Zusätzlich können an den verschiedensten Stellen innerhalb der Blutbahn ein sludge-Phänomen und durch Thrombocytenaggregate bzw. Mikrothromben Mikroembolien entstehen (Schneider, 1963; Sandritter und Lasch, 1967; Remmele und Harms, 1968; Harms und Lehmann, 1969), die von manchen Autoren als wichtigster Vorgang beim Schock überhaupt angesehen werden (Nikulin, Rezakovic und Plamenac, 1967).

Für die Leber sind noch folgende Beobachtungen von Bedeutung: Wie bereits eingangs erwähnt, kommt es durch einen Schock stets zu einer Minderdurchblutung der Leber (Buchborn, 1960; Popper und Schaffner, 1961). Dabei ergaben entsprechende Untersuchungen, daß der Druck in den Venae hepaticae in der Regel erheblich reduziert ist, der intrahepatische Druck sowie der Druck in der Pfortader dagegen ansteigt (Friedman, Frank und Fine, 1951; Anlyan u. Mitarb., 1954; Buchborn, 1960; Popper und Schaffner, 1961; Muller und Smith, 1963; Guerrero, de Guerro und Mejia, 1965; Sandritter und Lasch, 1967). Als Ursache hierfür wird eine Obstruktion der Leberausflußbahn angenommen (Popper und Schaffner, 1961; Muller und Smith, 1963), durch die der Gefäßwiderstand in der Leber ansteigt. Unklar ist jedoch vorerst, ob die Ursache durch einen Sphincter-Mechanismus an den Lebervenen bzw. durch Gefäßspasmen oder in anderen intra- bzw. perivasalen Veränderungen zu suchen ist. Bemerkenswert sind ferner Angaben von Friedman, Frank und Fine (1951), Anlyan u. Mitarb. (1954) sowie Larcan und Vert (1963), nach denen durch einen ausgeprägten Blutdruckabfall intrahepatische Gefäßspasmen entstehen können, die noch über Stunden nach der Normalisierung des Blutdruckes bestehen bleiben.

Sowohl die allgemeinen als auch die speziellen, die Leber betreffenden pathophysiologischen Vorgänge bei einem Schock haben direkt oder indirekt eine Hypoxie bzw. eine Anoxie zur Folge, die ihrerseits maßgeblich am Zustandekommen der Lebernekrosen beteiligt ist (Bywaters, 1948; Popper und Schaffner, 1961; Sherlock, 1965). Dies wird insbesondere auch durch andere Untersuchungen belegt, bei denen es sowohl durch eine experimentelle Lebervenensperre (u.a. Simonds und Callaway, 1931; Kettler, 1949; Böhmig, Hiersche und de Rosa, 1961) als auch durch einen exogenen Sauerstoffmangel (u.a. Luft, 1936/37; Altmann, 1949) gelang, nahezu alle morphologischen Veränderungen zu erzeugen, wie wir sie in der Leber nach einem einmaligen orthostatischen Schock vorfanden.

Bei dem Versuch, unsere Befunde unter Berücksichtigung dieser aus der Literatur bekannten Tatsachen zu deuten, gelangen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

Bei einem schockbedingten primären oder sekundären Sauerstoffmangel kann der Organismus in einer ersten Phase mit Hilfe von Anpassungsmechanismen, evtl. über eine sog. Zentralisation, in einem zeitlich begrenzten Intervall eine Schädigung der Leber und des Herzmuskels zwar nicht verhindern, aber doch insgesamt gering halten. Dies würde morphologisch dem Stadium der uncharakteristischen Leberparenchymveränderungen und dem ersten Anstieg der Zellenzyme im Serum entsprechen. Das Stadium der zentralen Nekrosen in der Leber und des zweiten Enzymanstieges wäre dann der Ausdruck eines beginnenden Versagens oder sogar eines vorübergehenden Zusammenbruchs der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen.

Da ein Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen im allgemeinen als irreversibles Schockstadium angesehen wird (Buchborn, 1960), müßte man auf-

grund unserer Beobachtungen zwangsläufig zu dem Schluß kommen, daß dies zumindest für das Kaninchen nicht zutrifft. Bei diesem Versuchstier ist offenbar trotz ausgedehnter zonaler Nekrosen in der Leber und erheblicher regressiver Myokardveränderungen ein Überleben ohne bzw. mit nur geringen Defektheilungen durchaus möglich.

Literatur

- Altmann, H. W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen. Frankfurt. Z. Path. **60**, 376—484 (1949).
- Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. In: F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet; Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 526—527. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Anlyan, W. G., Hingelton, W. W., Benson, W. R., Tephen, C. R., Sabin, M., Taylor, H. M.: A study of liver damage following induced hypotension. Surgery **36**, 375—383 (1954).
- Bang, N. U., Iversen, K., Jagt, T., Tobiassen, G.: Serumglutamic-oxalacetic-transaminase activity as an index of centrilobular liver cell necrosis in cardiae and circulatory failure. Acta med. scand. **164**, 385—393, 1959.
- Becker, V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel. Klin. Wschr. **32**, 577—584 (1954).
- Böhming, H. J., Hiersche, H. D., Rosa, R. de: Der Einfluß kreislaufbedingter Nekrosen auf die Transaminasen. Virchows Arch. path. Anat. **334**, 489—502 (1961).
- Brito, Th. de, Montenegro, M. R.: Hepatic and renal lesions in rabbits submitted to orthostatic collapse. Path. Microbiol. **23**, 46—61 (1960).
- Buchborn, E.: Schock und Kollaps. In: G. v. Bergmann, W. Frey und H. Schwiegk, Handbuch der inneren Medizin, Bd. IX/1, S. 952—1184. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- Büchner, F.: Die Coronarinsuffizienz. Dresden: Th. Steinkopff 1939.
- Die allgemeine arterielle Oligämie. In: F. Büchner, E. Letterer und F. Roulet; Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. V/1, S. 844—860. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- Allgemeine Pathologie, 5. Aufl., S. 36. München: Urban & Schwarzenberg 1966.
- Mölbert, E., Thale, L.: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. Beitr. path. Anat. **121**, 145—169 (1959).
- Onishi, Sh.: Der Herzmuskel bei akuter Coronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- Bywaters, E. G. L.: Anatomical changes in the liver after trauma. In: Clinical science, vol. 6, p. 19—39, edit. by G. W. Pickering. Shaw & Sons 1948.
- Chinsky, M., Sherry, S.: Serum transaminase as a diagnostic aid. A. M. A. Arch. intern. Med. **99**, 557—568 (1957).
- Clarke, W. T. W.: Centrilobular hepatic necrosis following cardiac infarction. Amer. J. Path. **26**, 249—255 (1950).
- Doenicke, A., Holle, F.: Das Verhalten der Leberfunktion im postoperativen Schock. Fortschr. Med. **80**, 253—258 (1962).
- Ellenberg, M., Osserman, K. E.: The role of shock in the production of central liver cell necrosis. Amer. J. Med. **11**, 170—178 (1951).
- Faria, J. L. de: Medionekrose der großen und mittelgroßen Arterien nach orthostatischem Kollaps des Kaninchens. Beitr. path. Anat. **115**, 373—404 (1955).
- Friedman, E. W., Frank, H. A., Fine, J.: Portal circulation in experimental hemorrhagic shock. Ann. Surg. **134**, 70—79 (1951).
- Gedigk, P., Totovic, V.: Histochemische Methoden. In: Biochemisches Taschenbuch (Hrsg. H. M. Rauen), Teil 2, S. 470. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1964.
- Grundmann, E.: Histologische Untersuchungen über die Wirkungen experimentellen Sauerstoffmangels auf das Katzenherz. Beitr. path. Anat. **111**, 36—76 (1951).
- Guerrero, M. J., Guerro, M. B. de, Mejia, R. H.: Liver perfusion in hypovolemic shock. Acta physiol. lat.-amer. **15**, 371—377 (1965).
- Haraszti, A., Endes, P.: Hepatic lesions in secondary shock and acute cardiac failure. Acta morph. Acad. Sci. hung. **9**, 343—356 (1960).

- Harms, D., Lehmann, H.: Untersuchungen über die periphere Mikrothrombose in einem un-ausgewählten Sektionsgut. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **A 347**, 57—68 (1969).
- Hauss, W. H., Leppelmann, H. J.: Über Änderungen von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. *Klin. Wschr.* **35**, 65—70 (1957).
- Kettler, H. L.: Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen aufgrund experimenteller Kreislaufstörungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **316**, 525—574 (1949).
- Zur Pathogenese hydroperische Zellveränderungen in Leber und Niere. *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 326—354 (1952).
- Die Leber. In: Kaufmann/Staemmler, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl. Bd. II/2, S. 913—1260. Berlin: Walter de Gruyter 1958.
- Killip, T., Payne, M. A.: High serum transaminase activity in heart disease, circulatory failure and hepatic necrosis. *Circulation* **21**, 646—660 (1960).
- Korb, G.: Morphologische Untersuchungen an experimentellen Herzmuskelnekrosen. *Habil-Schr. Marburg* 1964.
- Gedigk, P., Müller, R., Müller, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Netznekrose in der Leber. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **347**, 357—368 (1969).
- Totovic, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 85—96 (1967a).
- Elektronenmikroskopische Veränderungen im Bereich sogn. hyaliner Querbänder in Herzmuskelzellen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **51**. Tagg, 145—146 (1967b).
- Krug, A., Korb, G.: Durchblutungsstörungen und histologische sowie enzymhistochemische Frühveränderungen am Katzenherzen nach temporärer Unterbindung von Coronargefäßen. *Beitr. path. Anat.* **134**, 25—50 (1966).
- Larcan, A., Vert, P.: Leber und Aggressions-Syndrom. *Münch med. Wschr.* **105**, 65—70 (1963).
- Luft, U. C.: Irreversible Organveränderungen durch Hypoxämie im Unterdruck. Irreversible Hypoxämische Organveränderungen bei alten und jungen Tieren im Unterdruck. *Beitr. path. Anat.* **98**, 323—334 (1936/37); **99**, 351—368 (1937).
- Martin, A. M., Jr., Hackel, D. B.: The myocardium of the dog in hemorrhagic shock: a histochemical study. *Lab. Invest.* **12**, 77—91, 1963.
- — An electron microscopic study of the progression of myocardial lesions in the dog after hemorrhagic shock. *Lab. Invest.* **15**, 245—260 (1966).
- Meessen, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem. *Beitr. path. Anat.* **102**, 191—267 (1939).
- Müller, W., Smith, L. S.: Hepatic circulatory changes following endotoxin shock in the dog. *Amer. J. Physiol.* **204**, 641—644 (1963).
- Netter, F. H.: Diseases of the liver. In: Digestive system, part III of vol. 3, p. 62. The Ciba Collection of Medical Illustrations. New York: Ciba Pharm. Comp. 1964.
- Nikulin, A., Rezykovic, Dz., Plamenac, P.: Blutplättchen-Agglutination während der Histamin-Freisetzung. Frankfurt. *Z. Path.* **76**, 411—418 (1967).
- Onishi, Sh.: Die Feinstruktur des Herzmuskels nach Aderlaß bei der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **136**, 96—132 (1967).
- Popper, H., Schaffner, F.: Die Leber. S. 557ff. Stuttgart: Thieme 1961.
- Reinert, M., Piroth, M., Hoer, P. W., Goersch, H.: Morphologische Veränderungen an den inneren Organen der Ratte im standardisierten reversiblen und irreversiblen Schock. *Virchows Arch. path. Anat.* **338**, 21—29 (1964).
- Remmeli, W., Harms, D.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der Blutgefäße. *Klin. Wschr.* **46**, 352—357 (1968).
- Runge, D.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen in experimentellen Nierenfarkten bei der Ratte. *Inaug.-Diss. Marburg* (1968).
- Sandritter, W., Lasch, H. G.: Pathologic aspects of shock. *Meth. Achievm. exp. Path.* **3**, 86—121 (1967). Ed. by E. Bajusz, Cambridge Mass., and G. Jasmin. Montreal-Basel-New York: S. Karger 1967.
- Schaub, E., Rothlin, M.: Schock und Herzinfarkt. *Schweiz. med. Wschr.* **95**, 1545—1548 (1965).

- Schmidt, E., Schmidt, F. W., Horn, H. D., Gerlach, N.: Die Bedeutung der Messung von Enzymaktivitäten in der Medizin. In: Methoden der enzymatischen Analyse, hrsg. von H. N. Bergmeyer, S. 651—712. Weinheim: Verlag Chemie 1962.
- Schneider, M.: Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schockformen. Bibl. haemat. (Basel) **16**, 10—26 (1963).
- Sherlock, Sh.: Krankheiten der Leber- und Gallenwege. München: J. F. Lehmann 1965.
- Shoemaker, W. C., Szanto, P. B., Andersen, D.: Hepatic hemodynamic and morphologic changes in shock. Arch. Path. **80**, 76—83 (1965).
- Simonds, J. P., Callaway, J. W.: Changes induced in the liver by mechanical obstruction of the hepatic veins. Amer. J. Path. **7**, 578—579 (1931).
- Taterka, W.: Vergleichende histotopographische und elektrokardiographische Untersuchungen unter linksbetonter und rechtsbetonter Coronarinsuffizienz bei Collaps. Beitr. path. Anat. **102**, 287—315 (1939).

Prof. Dr. med. G. Korb
Pathologisches Institut der
Universität Marburg
355 Marburg a. d. Lahn
Robert-Koch-Str. 5

Prof. Dr. med. P. Gedigk
Dr. med. R. Müller
Pathologisches Institut
der Universität Bonn
53 Bonn 1, Postfach