

Morphologische Untersuchungen an Leber und Dünndarm sowie lipidchemische Untersuchungen im Serum nach Unterbindung des Ductus thoracicus bei Ratten

H. Cremer, N. Müller und H. Bechtelsheimer

Pathologisches Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk)

Eingegangen am 10. Dezember 1971

Morphological Changes in the Liver and Small Bowel and Serum Lipid Changes of Rats after Ligation of the Ductus thoracicus

Summary. The ductus thoracicus of rats was ligated. Soon thereafter the central and intermediate sinusoids and the Disse-spaces became dilated. The Disse-spaces contained a proteinrich fluid, and the red and white cells were sludged in the marginal zones. Two to three days later the lymphatic vessels in the portal fields are enlarged. A widening of the lymphatic vessels that accompany the Vv. hepaticae could not be observed before 6–8 days.

The morphological alterations in the hepatic parenchyma of the rat begin as a vacuolization of the cytoplasm of those liver cells that neighbour the enlarged sinusoids. The vacuolization is followed by a marked loss of the cytoplasmic basophilia and a reduction of the cell volume.

The portal fields after 2–3 days show an edema, and are somewhat bigger and rounder. The branches of the portal vein as well as the A. hepatica and the bile ducts are enlarged. In the chronic experiment a moderate increase of concentric layers of connective tissue may be found.

Immediately after operation there is an impressive initial loss of body and liver weights, which however return to normal after 11 days. After the 15th day the body weights are like those of sham-operated or healthy control animals whereas the liver weights decrease about 20,8 %. Lipid fractions of the serum show a characteristic biphasic rise and fall, with the first peak about the 2nd–3rd day and a second peak about the 10th–12th day. After 12–15 days the morphological changes have almost totally returned to normal, the biochemical changes only partly.

Zusammenfassung. Nach Unterbindung des Ductus thoracicus bei Ratten kommt es in der Leber zu einer Erweiterung der zentralen und intermediären Sinusoide sowie der Disse-schen Räume. Die Sinusoide enthalten eine lichtoptisch dichtere Flüssigkeit; die cellulären Bestandteile sind sludgeartig in der Peripherie zusammengeballt. Am 2.—3. Versuchstag findet sich eine Erweiterung der Lymphabflußwege in den Portalfeldern. Erst am 6.—8. Tag tritt eine Erweiterung der Lymphabflußwege entlang den Vv. hepaticae auf. Im Parenchym zeigt sich zunächst eine Vacuolisierung des Cytoplasmas derjenigen Leberepithelien, welche den ektatischen Sinusoiden anliegen. Die Vacuolisierung geht in einen erheblichen Verlust der Cytoplasmabasophilie und in eine Abnahme des Zellvolumens über. Die Portalfelder sind ab 2.—3. Tag ödematos durchtränkt, vergrößert und abgerundet. Pfortaderäste, Aa. hepaticae und Gallengänge sind erweitert. Bei den Langzeittieren findet sich eine mäßige Zunahme eines konzentrisch geschichteten Bindegewebes.

Unmittelbar postoperativ ist ein starker initialer Verlust des *Körpergewichtes* und des *Lebergewichtes* zu registrieren, der erst am 11. Versuchstag wieder aufgeholt ist. Nach dem 15. Tag gleichen sich Körpergewichtsverhältnisse denjenigen normalwachsender, scheinoperierter bzw. gesunder Kontrolltiere an. Die Lebergewichte nehmen bis zum 109. p.op. Versuchstag um 20,8 % ab.

Die *Fettfraktionen* im Serum zeigen einen charakteristischen biphasischen Verlauf mit einem ersten Gipfel um den 2.—3. Tag und einem zweiten Gipfel um den 10.—12. Tag. Nach 12—15 Tagen sind die morphologischen Veränderungen weitgehend, die biochemischen teilweise abgeklungen.

Physiologie und Pathologie des Lymphgefäßsystems gewinnen in letzter Zeit zunehmend an klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Die experimentelle Forschung bedient sich zumeist chirurgischer Ligaturen der abführenden Lymphwege.

Da bei der Ligatur der aus der Leberpforte austretenden Lymphgefäß die entlang den Vv. hepaticae verlaufenden Lymphgefäß nicht erfaßt werden, haben wir bei Ratten den Ductus thoracicus vor seiner Einmündung in den linken Venenwinkel unterbunden und die morphologischen Veränderungen untersucht.

Außerdem haben wir die Gesamtlipide, das Gesamtcholesterin, die freien Fett säuren (FFS), die Phospholipide sowie die Triglyceride im Serum bestimmt, da wir in der Literatur keine Angaben über das Verhalten des Fettstoffwechsels von Ratten nach akuter bzw. chronischer Ligatur des Ductus thoracicus fanden.

Material und Methoden

Als Versuchstiere dienten 200—400 g schwere, weiße, männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten. Sie wurden für die vorgesehenen Versuchstage in Dreierkollektive eingeteilt. Diese Tiere erhielten ebenso wie die scheinoperierten und nicht operierten Kontrolltiere das Standardfutter Altromin sowie Wasser ad libitum. Ein weiteres Kollektiv erhielt bei völliger Nahrungskarenz nur Wasser ad libitum.

Die Ligatur des Ductus thoracicus führten wir in einer Modifikation der von Salden et al. (1960) und Azargoschab (1963) angegebenen Technik durch.

Postoperativ wurde täglich das Gewicht der Tiere bis zu ihrer Tötung kontrolliert. Vor der Entnahme der Leber unterbanden wir die Vv. hepaticae sowie das Ligamentum hepatoduodenale, um ein Auslaufen der Lymphe während des Wägevorganges zu vermeiden. Die Organe wurden zur histologischen Untersuchung in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Folgende Färbemethoden wurden angewendet: Mayers Hämalaun-Eosin, Versilberung nach Gomori, Trichromfärbung nach Goldner, Hämalaun-Sudanfärbung, PAS-Reaktion.

Das Blut zur Bestimmung der Blutfette wurde durch Herzpunktion gewonnen¹.

Vorbemerkungen zur Anatomie des Ductus thoracicus bei der Ratte

Nach unseren Untersuchungen, die in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Salden et al. (1960), Azargoschab (1963) sowie Rusznyak et al. (1969) stehen, liegen bei der Ratte ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen vor: Der Ductus thoracicus drainiert die linke Kopfseite sowie den Hauptteil der Lymphe aus dem gesamten Körper unterhalb des Halses. Vor seiner Einmündung in den linken Venenwinkel fiedert er sich gelegentlich auf, wobei der linke Kopflymphstrang in das Gefäßbüschel eingeht. Manchmal mündet der linke Kopflymphstrang auch getrennt in den linken Venenwinkel. Die rechte Kopfhälfte und fakultativ auch das vordere Mediastinum werden vom rechten Kopflymphstrang in den rechten Venenwinkel drainiert.

Die Lymphgefäß der Leber treten 1. über die Leberpforte aus. Diese Lymphgefäß führen die Lymphe über den Ductus thoracicus in den linken Venenwinkel; 2. verlassen Lymphgefäß die Leber entlang Vv. hepaticae. Auch diese führen die Lymphe zum linken Venenwinkel. Fakultativ können Anastomosen zwischen diesen Lymphgefäß und dem vorderen Mediastinum eröffnet werden.

1 Herrn Dr. G. Bartsch, Med. Chem. Abteilung der Fa. A. Nattermann & Cie, GmbH, Köln, danken wir für die Bestimmungen der Blutfette.

Ergebnisse

1. Postoperativer Verlauf

Am 1. postoperativen Versuchstag stellte sich bei fast allen Tieren ein ausgeprägtes Lymphödem der linken Kopfseite mit einer Verengerung der Lidspalte ein. Das Lymphödem nahm in den folgenden Tagen ab, ohne jedoch bis zum Versuchsende (109. Tag) ganz zu verschwinden.

Bei den am 1. bzw. 2. postoperativen Versuchstag getöteten Tieren fand sich in den Pleuraspalten sowie im Abdomen ein geringer chylöser Erguß, der bei den an den nachfolgenden Tagen getöteten Tieren bereits nicht mehr nachweisbar war.

Bei den täglichen Körpergewichtskontrollen fiel ein starker Gewichtsabfall von mehr als 40 g bis zum 4. Versuchstag auf. Das Ausgangsgewicht wurde etwa um den 11. Tag wieder erreicht.

Die Lebergewichte wogen nach einem initialen Gewichtsverlust am 8. Tag 1,7 g bzw. 20% mehr als das statistische Durchschnittsgewicht bei den Kontrolltieren. Danach sinken die Lebergewichte allmählich ab, um am 10. p.Op.-Versuchstag das Ausgangsgewicht zu unterschreiten. Am 109. Tag wogen die Lebern nur noch 9,5 g. Es resultiert also ein Gewichtsverlust von 20,8% durch die experimentelle Lymphblockade.

Parallel mit dem starken Verlust des Körpergewichtes entwickelten die Tiere ein gelbes, struppiges Fell und blutige Schnauzen. Die abgesetzten Stühle waren von weicherer und hellerer Konsistenz als die der scheinoperierten bzw. nicht operierten Kontrolltiere.

Sechs Tiere starben spontan nach 1, 6, 7 und 30 Tagen.

2. Histologische Veränderungen an der Leber

Gruppe I. 1.—8. Tag

a) *Leberläppchen* (Abb. 1). Am 1. postoperativen Versuchstag erkennt man um die ektatischen Zentralvenen sowie in der Zentral- und Intermediärzone der Leberläppchen stark erweiterte, gelegentlich mit einer blaß-eosinophilen Flüssigkeit angefüllte Sinusoide.

Die corpusculären Elemente des Blutes sind in die Läppchenperipherie abgedrängt. Die Erythrocyten sind hier z.T. verklumpt (Abb. 1a). Diese Verhältnisse finden sich besonders ausgeprägt in den subcapsulären Sinusoiden. Hier liegen die Erythrocyten nach Art eines Sludge-Phänomens in den subserösen Sinusoiden.

Die aufgestaute Flüssigkeit reicht bis dicht an die hirschgeweihartig zusammengeballten Erythrocyten heran, erreicht aber nur gelegentlich den Serosaüberzug der Leberoberfläche.

Die Disseschen Räume sind gering erweitert und haben die Sinuswandendothelien gelegentlich von den Leberepithelien abgehoben (Abb. 1b). Sie enthalten eine lichtoptisch weniger dichte Flüssigkeit, die sich färberisch deutlich anders verhält als das lichtoptisch dichtere Plasma in den Sinusoiden.

Das Cytoplasma der den ektatischen Sinusoiden anliegenden Leberepithelien weist anfangs fettfreie Vacuolen bei noch regelrechtem färberischen Verhalten

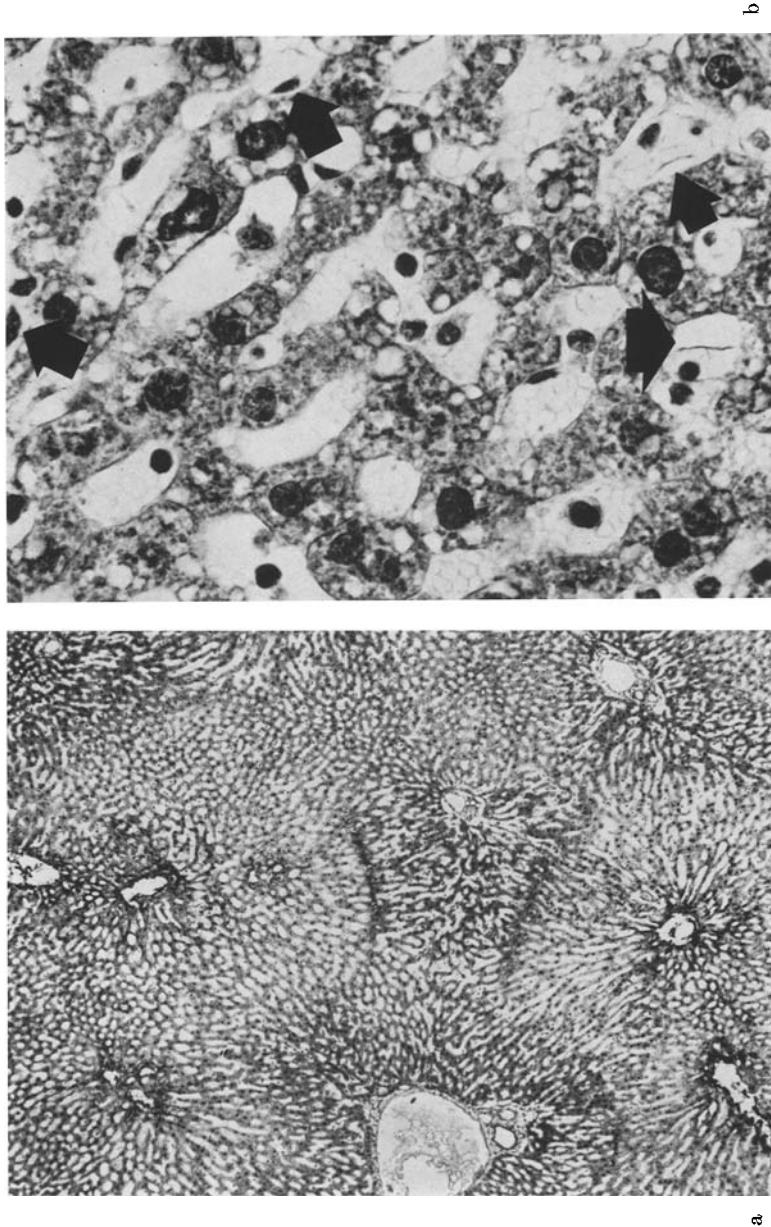


Abb. 1. a Übersichtsaufnahme, Rattenleber, 8. postoperativer Tag. Man erkennt die erweiterten Sinusoide, die in den zentralen und intermedialen Abschnitten frei vonzellulären Bestandteilen sind. Die Erythrocyten sind in die Läppchenperipherie abgedrängt. Das Cytoplasma der Leberepithelien zeigt einen Verlust der Basophilie. Die Lebervenen sind erweitert. Am linken Bildrand ist ein vergrößertes und abgerundetes Portalfeld angeschnitten mit erweiterten Lymphspalten. (Goldner, Vergr. 1:50.) b Ausschnitt aus Abb. a. Die Sinusoide sind erweitert und enthalten keine corpuskulären Elemente. Die Sinusendothelien sind abgehoben (Pfeile) und die Dissesehen Räume entfaltet. Das Cytoplasma der verschmälerten Leberepithelien ist vacuolisiert. (H.E., Vergr. 1:480)

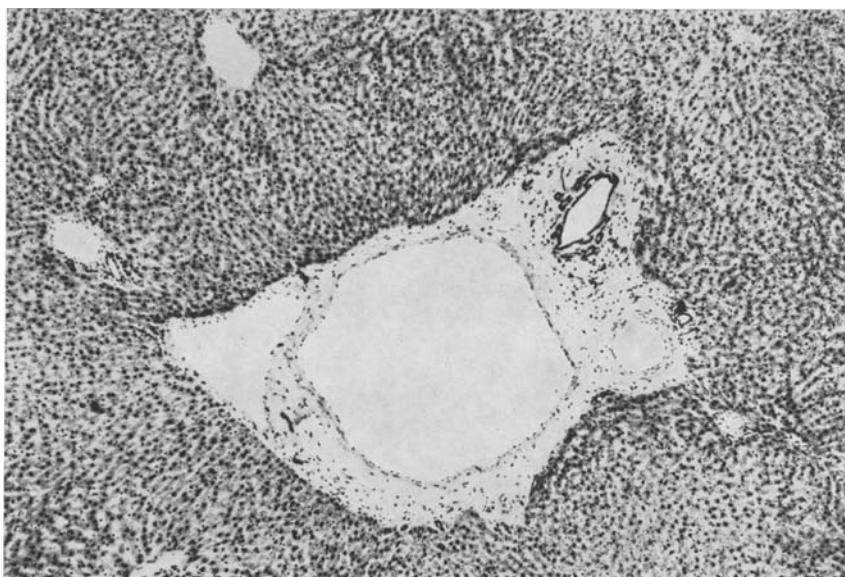


Abb. 2. Ratte, Leber, 8. postoperativer Tag. Die Übersicht zeigt ein vergrößertes und abgerundetes Portalfeld mit erweiterten A. hepatica, V. portae und Ductus hepaticus in einem ödematösen Stroma. Zudem erkennt man auf der dem Gallengang abgewandten Seite ein stark erweitertes Lymphgefäß. Das Bindegewebe um den Ductus hepaticus ist etwas zellreicher als gewöhnlich. H.E., Vergr. 1:100

auf. Später verlieren diese Leberepithelien ihre Cytoplasmabasophilie und ihr Zellvolumen nimmt ab.

b) Portalfeld (Abb. 2). Um den 2.—3. Tag ist das Bindegewebe der vergrößerten und abgerundeten Portalfelder ödematös aufgelockert. Gleichzeitig entfalten sich die ersten Lymphspalten in den Portalfeldern. Dabei sind zumeist mehrere, kleinere, ektatische Lymphcapillaren um die Gallengänge gruppiert; sie enthalten lichtoptisch eine helle Flüssigkeit. Ein größeres erweitertes Lymphgefäß findet sich meist auf der den Gallengängen abgewandten Seite der Pfortader (Abb. 2).

Um den 6.—8. Versuchstag kommt es zu einer Erweiterung der Mallschen Räume (Abb. 3): Pfortaderäste, A. hepatica und die Gallengänge im Portalfeld sind erweitert. Das Bindegewebe um die Gallengänge enthält etwas vermehrt Fibrocyten und Histiocyten. Entzündliche Infiltrate sind nicht nachweisbar. Gelegentlich stellt sich in den Gallengängen eine blaß-eosinophile Flüssigkeit dar, die sich färberisch ebenso verhält, wie das Plasma in den benachbarten Blutgefäßen bzw. wie die Flüssigkeit in den umgebenden Lymphcapillaren. Hier liegen also lympho-biliäre Fisteln vor; lympho-venöse Anastomosen sind nicht nachweisbar.

c) Lebervenen. Die Lebervenen sind stark erweitert und z.T. blutleer. Um den 6.—8. Tag treten vereinzelte entfaltete Lymphspalten im periadventitiellen Bindegewebe auf.

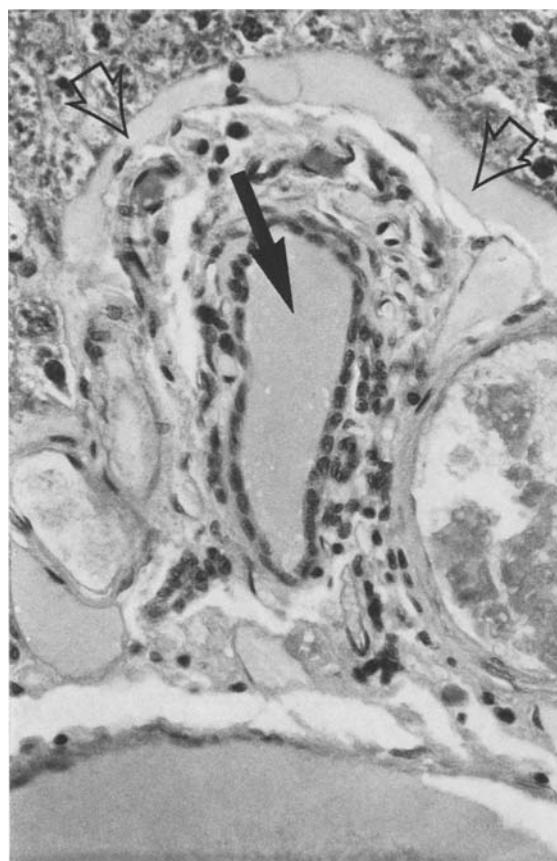


Abb. 3. Ratte, Leber, 8. postoperativer Tag, Ausschnitt aus einem Portalfeld. In dem erweiterten Gallengang (dunkler Pfeil) stellt sich eine lichtoptisch dichtere Flüssigkeit dar, die sich färberisch ähnlich verhält wie die Flüssigkeit in den gleichfalls erweiterten Lymphgefäßen. Mallsche Räume (helle Pfeile). Darüber hinaus erkennt man zahlreiche Lymphangiectasien. Goldner, Vergr. 1:250

Gruppe II. 9.—11. Tag

Leberläppchen, Portalfeld, Lebervene. Zusätzlich zu den o. a. Veränderungen im Leberläppchen sowie im Portalfeld tritt nun eine starke Entfaltung der Lymphspalten im periadventitiellen Bindegewebe der Vv. hepaticae auf. Diese konfluieren zu halbmondförmigen Lymphseen, die die Lebervenen auf etwa die Hälfte ihrer ursprünglichen Lichtung einengen (Abb. 4).

Gruppe III. 12.—15. Tag

Leberläppchen, Portalfeld, Lebervene. Die Lebern dieser Gruppe zeigen eine allmähliche Rückbildung der o. a. morphologischen Veränderungen. In der Umgebung der Gallenwege kommen gelegentlich konzentrisch geschichtete Lagen

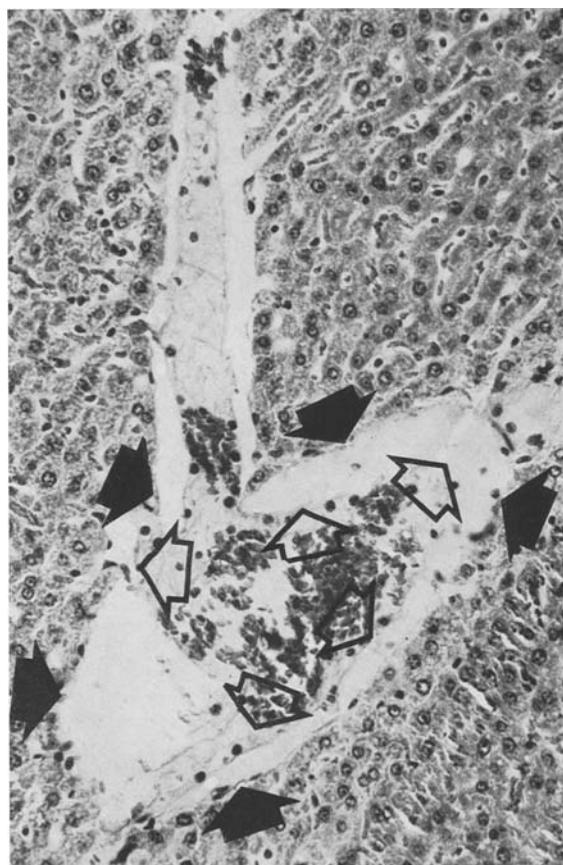


Abb. 4. Ratte, Leber, 8. postoperativer Tag, Lebervenen. Stark erweiterte periadventituelle Lymphspalten um die Lebervene; z.T. mit Einengung der Gefäßlichtung. Die hellen Pfeile weisen auf die Venenwand, die dunklen Pfeile auf die Parenchymgrenze hin. H.E., Vergr. 1:250

von Bindegewebe vor. Die zunächst allenthalben nachweisbare blaß-eosinophile Flüssigkeit in den Gallengängen ist nicht mehr festzustellen.

Gruppe IV. Langzeittiere, 34., 44., 79., 90. und 109. Tag

Leberläppchen, Portalfeld, Lebervene. Das Leberparenchym dieser Tiere zeigt keine wesentlichen krankhaften Veränderungen, insbesondere keine Ektasien der Lymphcapillaren, keine Entfaltung der Sinusoide und Disse'schen Räume. Auch die Lymphangiektasien um die Vv. hepaticae haben sich zurückgebildet. Die anfangs festgestellte Vermehrung der Bindegewebszellen um die Gallenwege ist von einer mäßigen Vermehrung des kollagenen Bindegewebes gefolgt.

Hervorzuheben ist, daß zu allen Versuchstagen die Struktur der Leberläppchen gut erhalten ist. Eine Verfettung der Leberepithelien tritt nicht auf. Vereinzelt finden sich Nekrobiosen der Hepatocyten. In den Kupfferschen Sternzellen sind

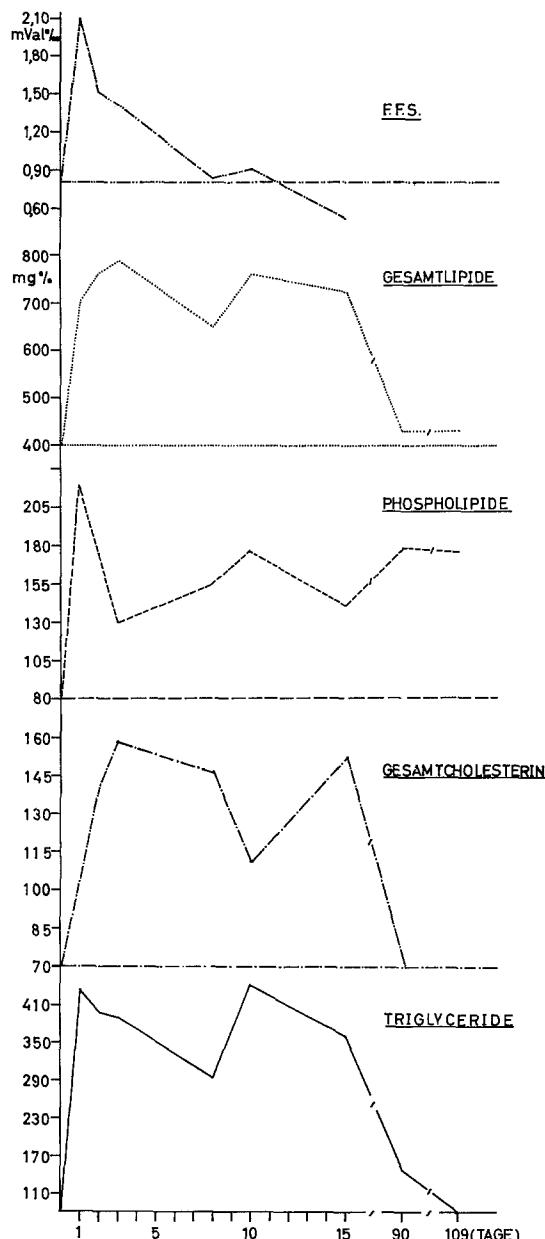


Abb. 5. Verhalten der Lipidfraktionen im Serum von Ratten nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus als Funktion der Zeit. Man erkennt einen biphasischen Verlauf mit einem ersten Gipfel um den 1.—3. postoperativen Tag und einem zweiten Gipfel um den 10.—12. postoperativen Tag. Die Bestimmung des Cholesterins erfolgte nach der von Richterich und Lauber (1962) angegebenen Methode; diejenige der Triglyceride nach der von Fletcher (1968), die der Phospholipoide nach der von Whitley und Alburn (1964) und die der freien Fettsäuren nach der von Duncombe (1964) angegebene Methode

weder Ceroid noch Fett zu sehen. Die Canaliculi sind kaum verändert, es finden sich keine Hinweise auf eine Cholostase. Entzündliche Infiltrate in den Portalfeldern sind nicht nachweisbar; hier ist es lediglich zu einer geringen Faservermehrung gekommen. Lympho-venöse Anastomosen sind nicht zu finden.

3. Morphologische Veränderungen am Dünndarm

Histologisch erkennt man während des 1.—10. Tages neben einem Ödem der Tunica propria erweiterte Lymphpalten innerhalb der Zotten und der Submucosa. Die Lymphcapillaren im subserösen Bindegewebe sind nicht angefüllt. Das Epithel weist ebenso wie das Zellgerüst der Tunica propria keine wesentlichen krankhaften Veränderungen auf. Zu den späteren Versuchstagen sind morphologische Zeichen einer Lymphstauung am Darm nicht mehr feststellbar.

4. Veränderungen der Lipidfraktionen im Serum (Abb. 5)

Die Gesamtlipide, freien Fettsäuren, Phospholipide, das Cholesterin und die Triglyceride zeigen einen biphasischen Anstieg mit einem ersten Maximum um den 1. bis 3. Tag und einem zweiten Maximum um den 10.—12. Tag. Danach fallen sie allmählich auf Normwerte ab.

Diskussion

Zeitlicher Ablauf der Entstehung der morphologischen Veränderungen in der Leber nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus

Die Leberlymphe entsteht aus der Gewebsflüssigkeit der miteinander kommunizierenden Disse'schen und Mall'schen Räume. Ihr Abtransport beginnt mit der Aufnahme in die Lymphgefäß der Portalfelder bzw. in die periadventitiellen Lymphgefäß der Vv. hepaticae. Es ist daher verständlich, daß sich die frühesten Veränderungen nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus in den Bildungsräumen der Leberlymphe, d.h. in den Disse'schen Räumen zeigen. So fanden Huth, Wilde, Schulten und Berger (1970) elektronenmikroskopisch bereits nach 60 min eine Erweiterung der Disse'schen Räume, die während der folgenden 24 Std noch weiter zunahm.

In unseren Untersuchungen, die erst nach 24 Std einsetzen, sahen wir ebenso wie Gerlach, Themann und Zoltan (1968) allerdings nur eine geringe Entfaltung der Disse'schen Räume, hingegen eine starke Erweiterung der Sinusoide.

Die Erklärung dieser scheinbaren Diskrepanz ist schwierig. Infolge der Lymphabflußbehinderung kommt es zu einer „Lymphstase“ in den Disse'schen Räumen. Diese wirkt dem hydrostatischen Filtrationsdruck entgegen und führt so zu einer geringeren Filtration in den Disse'schen Raum. Außerdem ist der kolloidosmotische Druck des Plasmas infolge der ausgeprägten Hyperlipämie (Abb. 5) erhöht, was möglicherweise zu einer Minderung der Filtration in den Disse'schen Raum führt. Vermutlich stellt sich hier sehr bald ein Fließgleichgewicht zwischen beiden Prozessen ein, dessen Folge die Ansammlung zellfreier Flüssigkeit in den zentralen und intermediären Sinusoide ist. Die cellulären Bestandteile des Blutes werden hierdurch in die Läppchenperipherie abgedrängt. Nur ganz vereinzelt liegen Erythrocyten auch in der Nähe der Zentralvene.

Der Erweiterung der Sinusoide folgt am 2.—3. Tag eine ödematöse Durchtränkung der Portalfelder, die dadurch abgerundet und vergrößert erscheinen. Die hier eingebetteten Gebilde (Pfortader, A. hepatica und Gallengänge) sind deutlich erweitert; desgleichen die Vv. hepaticae. Ähnliche Beobachtungen haben auch Huth et al. (1970) gemacht. Fast gleichzeitig mit der ödematösen Durchtränkung der Portalfelder stellen sich darin die ersten erweiterten Lymphcapillaren dar. Da ihr Abfluß — mit Ausnahme der gelegentlich nachweisbaren lymphobiliären Fisteln — verlegt ist, dienen sie vermutlich als ein weit verzweigtes Reservoir für die Leberlympe. Um den 6.—8. Tag finden sich die ersten entfalteten Lymphgefäß im periadventitiellen Bindegewebe der Vv. hepaticae. Der Gesamtquerschnitt dieser Lymphgefäß ist aber offenbar noch derart gering, daß er zu diesem Zeitpunkt für den Abfluß der Leberlympe nur eine untergeordnete Rolle spielt. Von anderen Möglichkeiten der Entlastung (durch Sprossung von Lymphgefäß zu Schaffung neuer Reserveräume oder Ausbildung lympho-venöser Anastomosen) macht die Rattenleber offenbar keinen Gebrauch.

Um den 9.—11. Tag kommt es bei Fortbestehen der Veränderungen in den Portalfeldern und in den Leberläppchen zu einem Zusammenfließen der Lymphgefäß in den periadventitiellen Bindegewebsscheiden der Vv. hepaticae und zur Ausbildung halbmondförmiger Lymphangiekasien, die das Lumen der ektatischen Lebervenen auf etwa die Hälfte der ursprünglichen Lichtung einengen. Da diese Veränderungen einem starken Abfall des erhöhten Lebergewichtes parallel gehen nehmen wir an, daß der Abfluß der Lympe aus den Reservoirs nunmehr über die cranial gerichteten Abflußwege erfolgt, die ja zum vorderen Mediastinum und zum rechten Venenwinkel ziehen. Die Eröffnung des Lymphabflusses in den rechten Venenwinkel führt etwas später dazu, daß die Lymphdrainage aus der Leber jetzt auch wieder durch die hilipetalen Lymphwege erfolgt.

Morphologisches Äquivalent für den wiedergewonnenen Lymphabfluß sind die nach dem 10. Tage allmählich abklingenden histologischen Veränderungen, der Abfall der vorher erhöhten Gewichte von Leber und der großen parenchymatösen Organe sowie die allmähliche Rückkehr der Hyperlipämie zu Normwerten.

Ritchie et al. (1959) fanden, daß beim Hund ca. 80% der Leberlympe über die hepato-hilären Lymphbahnen in die Cisterna chyli abfließen und nur 20% über die Lymphbahnen längs den Vv. hepaticae. Auch nach unseren Befunden kommt den hilipetalen Lymphwegen die überwiegende Bedeutung für den physiologischen Lymphabfluß aus der Rattenleber zu.

Quantitative Überlegungen zur Lymphstauung in der Leber

Wie aus Abb. 6 ersichtlich, fällt das Lebergewicht am 1. postoperativen Tag steil ab. Der Gewichtsverlust wird bis zum 3. Tag wieder aufgeholt. Das Ausgangsgewicht wird bereits am 3. postoperativen Tag überschritten.

Die Kurven für das Verhalten von Körper- und Lebergewicht bei Versuchs- und fastenden Kontrolltieren sind in Abb. 6 gestrichelt dargestellt. Bei den Versuchstieren mit experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus nimmt das Lebergewicht am 2. postoperativen Tag wieder zu, obwohl das Körpergewicht — wie bei den fastenden Tieren — unverändert weiter abnimmt. Daraus und aus dem raschen Charakter der Änderung ist zu schließen, daß die Lebergewichtszunahme

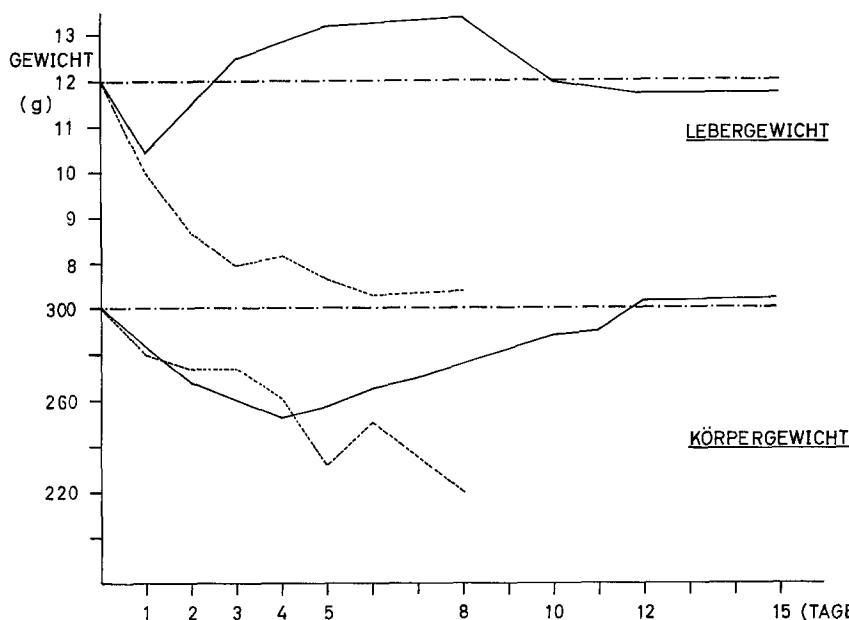


Abb. 6. Verhalten der Leber- bzw. Körpermengen fastender Tiere (gestrichelte Linien) sowie der Tiere nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus (ausgezogene Linien) als Funktion der Zeit. Alle Tiere wurden rechnerisch auf ein Standardgewicht von 300 g gebracht. Die eingezeichneten Gewichtsverluste errechnen sich aus den tatsächlich festgestellten Gewichtsverlusten nach der Formel: $300/K_X \times G_X$; wobei K_X das festgestellte Körpermengen am Versuchstag X und G_X der festgestellte Gewichtsverlust am Versuchstag X bedeuten

durch Flüssigkeitseinlagerung, d. h. durch das lymphostatisch bedingte Lymphödem hervorgerufen wird.

Nachdem am 3. Tag das Leberausgangsgewicht überschritten wurde, verlangsamte sich die Gewichtszunahme bis zum 8. Tage. Zu diesem Zeitpunkt hat der Gewebsinnendruck die kritische Schwelle zur Eröffnung der cranialen Lymphabflüsse erreicht. Nach Eröffnung des Lymphabflusses zunächst in cranialer Richtung, später auch hilipetal, sinkt das Lebergewicht bis zum 109. p.Op.-Versuchstag auf 9,5 g ab.

Unter Zugrundlegung einer maximalen Gewichtszunahme der Leber von 1,7 g am 8. Tag errechnen sich eine Einschränkung der Lymphproduktion auf ca. 20% der normalen Filtrationsmenge sowie eine Vergrößerung des Extracellulärraumes auf ca. 15%. Gerlach et al. (1968) fanden mit biochemischen Methoden beim Kaninchen eine Vergrößerung des Extracellulärraumes auf 20%.

Morphologische und biochemische Folgen des Lymphödems

Als erste morphologische Zeichen des Lymphödems treten in der Leber eine mäßige Erweiterung der Disse'schen Räume sowie eine starke Erweiterung der Sinusoide auf. Ihnen folgt sehr bald eine Vacuolisierung des Cytoplasmas derjenigen Leberepithelien, die den erweiterten Sinusoiden und Disse'schen Räumen

anliegen. Nach Gerlach et al. (1968), welche die gleichen Veränderungen beim Kaninchen elektronenmikroskopisch untersuchten, sind sie als pathologisch zu bewerten. Sie sollen den Vacuolen bei der vacuolären Degeneration Hübners (1968) entsprechen.

Diese vacuoläre Degeneration ist bald gefolgt von einem starken Verlust der Cytoplasmabasophilie. Diesem veränderten färberischen Verhalten liegt bekanntlich eine Reduzierung der cytoplasmatischen RNS zugrunde, was gleichbedeutend ist mit einer Einschränkung der Proteinsynthese. Gerlach et al. (1968) fanden hingegen mit C₁₄-Leucin eine gesteigerte Proteinsynthese in der Leber. Sie deuten dies als Ausdruck eines allgemeinen Reizstoffwechsels. Diese Diskrepanz ist derzeit für uns nicht erklärbar.

Gerlach et al. (1968), Rusznyak et al. (1969) sowie Huth et al. (1970) fanden in ihren Untersuchungen eine gesteigerte Aktivität der Transaminasen GOT und GPT, der Sorbit- und Glutamatdehydrogenasen sowie des Isoenzymes 5 der Lactatdehydrogenase.

In der ausgedehnten vacuolären Degeneration der Leberepithelien bis zum 8. Tag sehen wir das morphologische Substrat für diese biochemischen Abweichungen.

Csillik et al. (1967) sowie Rusznyak et al. (1969) sahen unter ähnlichen Versuchsbedingungen neben Ausfällen von Leberzellfermenten auch eine intrahepatische Cholostase.

Gerlach et al. (1968) fanden beim Kaninchen postoperativ einen Anstieg des direkten und indirekten Bilirubins auf 2 mg-%. Aufgrund ihrer biochemischen und elektronenmikroskopischen Befunde kommen die Autoren zu dem Schluß, daß der Bilirubintransport postmikrosomal auf dem Wege aus der Zelle in die Ductuli gestört sei. Gallencylinder, entzündliche Infiltrate etc. fanden Gerlach et al. (1968), Huth et al. (1970) in Übereinstimmung mit unseren Befunden ebenfalls nicht. Huth et al. (1970) konnten keine Veränderung des Gesamtbilirubins feststellen.

Die Ansammlung der Lymphflüssigkeit führt in den intermediären und zentralen Läppchenanteilen zu einer Abdrängung der Erythrocyten in die Läppchenperipherie und zur Sludge-Bildung daselbst. Das ist besonders deutlich in den subcapsulären Anteilen. Hierdurch erreicht die in den erweiterten Sinusoiden aufgestaute „Lymphe“ nur an einzelnen Stellen den Serosaüberzug der Leber. Offenbar sind diese Kontaktstellen als sezernierende Oberfläche zu klein, um einen deutlicheren chylösen Ascites hervorzurufen. Ein weiterer Grund für die bemerkenswert geringe Ausbildung eines chylösen Ascites ist vermutlich auch in der osmotischen Aktivität der vermehrt im Blute kreisenden Fettmoleküle zu sehen. Schließlich ist auch eine Filtration von den subserösen Lymphgefäß des Dünndarmes nicht beweisbar, da sich diese durch die experimentelle Ligatur des Ductus thoracicus im Gegensatz zu den submukös gelegenen Lymphgefäß nicht darstellen lassen.

Obwohl wir, ebenso wie Huth et al. (1970) längere Versuchszeiten als andere Untersucher einhalten konnten, fanden wir im Gegensatz zu den genannten Autoren als wesentliche bleibende Schäden am Leberparenchym eine Atrophie des Organs von 20,8 %. Es persistierte eine leichte Bindegewebsvermehrung in den Portalfeldern. Diese wird einmal durch das lymphostatische Ödem erklärt, das

nach Rössle (1935) eine acelluläre Fibrose/Sklerose einleiten kann, zum anderen durch die geringe Vermehrung der Bindegewebszellen um die Gallengänge in den Portalfeldern.

Morphologische Veränderungen am Dünndarm

Die histologischen Veränderungen am Dünndarm nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus sind gering. Während der ersten 10 Tage sind die Lymphspalten innerhalb der Zotten sowie in der Submucosa erweitert, nicht jedoch in den subserösen Schichten. Der Stuhl wird heller und breiiger, vermutlich infolge einer Beimengung emulgierter, nicht resorbierter Fette. Nach dem 10. Tag, also zeitgleich mit der Eröffnung der cranialen Lymphabflußwege in der Leber, bilden sich alle Veränderungen der Darmschleimhaut zurück. Es kommt zu keinen bleibenden Veränderungen.

Veränderungen der Fettfraktionen im Serum nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus

Die Kurven der Fettfraktionen zeigen den in Abb. 5 wiedergegebenen biphasischen Verlauf mit einem ersten Gipfel um den 1.—3. Tag und einem zweiten Gipfel um den 10.—12. Tag. Danach nähern sich die Kurven der Langzeittiere ganz allmählich den Normwerten. Somit erhebt sich die Frage, ob die Hyperlipämie Folge einer gesteigerten Synthese der Fettfraktionen, oder Folge eines vermehrten Abbaues von Körpergewebe ist.

In Kenntnis des Verlaufes des Körpergewichtes und der histologischen Befunde ist folgende Annahme naheliegend: die fehlende exogene Fettzufuhr (mit Ausnahme der mittelkettigen Triglyceride) versucht der Organismus durch Mobilisation körpereigenen Fettes zu kompensieren; entsprechend kommt es bis zum 4. postoperativen Tag zu einem starken Gewichtsverlust. Dieser Verlust geht hauptsächlich zu Lasten der Fettdepots. Biochemische Manifestation dieser Abbauvorgänge ist die Transporthyperlipämie. Vom 5. Tag an nimmt das Körpergewicht allmählich wieder zu und überschreitet am 10.—11. Tage das Ausgangsgewicht. Nach dem 10. Tag wird über Anastomosen im vorderen Mediastinum der Lymphabfluß zum rechten Venenwinkel eröffnet, und es kommt zum Einstrom der in den Lymphräumen gestauten Lymphe in die Blutbahn mit konsekutiver Ausbildung des zweiten Gipfels. Dieser fällt dann, zugleich mit der allgemeinen Normalisierung der Befunde, bis zum Ende der Langzeitversuche auf Normwerte ab.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß morphologische und biochemische Veränderungen nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus weitgehend rückbildungsfähig sind und als wesentlicher bleibender Schaden eine Atrophie von 20,8% resultiert.

Literatur

- Azargoschasb, K.: Ductus thoracicus und Ductus thoracicus-Lymphe der Ratte. Z. ges. exp. Med. **137**, 541—553 (1963).
Bollmann, J. L.: Liver lymph and intestinal lymph in experimental cirrhosis and ascites. J. Amer. med. Ass. **145**, 1173 (1951).
Csillik, B., Földi, M., Schneider, I., Varga, L., Joó, F.: Histochemical and histophysical changes in the liver following experimental lymph congestion. Acta med. Acad. Sci. hung. **18**, 399—403 (1962).

- Duncombe, W. G.: The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clin. chim. Acta* **9**, 122—126 (1964).
- Fletcher, M. J.: A colorimetric method for estimating serum triglycerides. *Clin. chim. Acta* **22**, 393—397 (1968).
- Gerlach, U., Themann, H., Zoltan, T. Ö.: Untersuchungen des Leberstoffwechsels bei experimentellen Störungen der Lymphzirkulation. In: Beck, K., Ikterus, S. 58—63. Stuttgart: Schattauer 1968.
- Hübner, G.: Die pathischen Reaktionen des Lebergewebes. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 78. Stuttgart: Fischer 1968.
- Huth, F., Wilde, A., Schulten, H. J., Berger, S.: Morphologische Beiträge zur Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems der Leber. *Virchows Arch. Abt. A* **351**, 41—67 (1970).
- Richterich, R., Lauber, K.: Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum. *Klin. Wschr.* **40**, 1252—1256 (1962).
- Ritchie, H. D., Grindlay, J. H., Bollmann, J. L.: Flow of lymph from canine liver. *Amer. J. Physiol.* **196**, 105—109 (1959).
- Rössle, R.: Über die seröse Entzündung der Organe. *Virchows Arch. path. Anat.* **311**, 252—283 (1944).
- Rusznayak, I., Földi, M., Szabó, G.: Lymphologie, Physiologie und Pathophysiologie der Lymphgefäß und des Lymphkreislaufes, 2. Aufl. Stuttgart: Fischer 1969.
- Salden, T., Linder, E.: A method for longterm collection of lymph from the thoracic duct in rats. *Acta path. microbiol. scand.* **49**, 433—437 (1960).
- Whitley, R. W., Alburn, H. E.: Halbautomatische Verfahren zur Bestimmung der Serum-Phospholipide, Sonderdruck 308. Frankfurt: Technikon GmbH 1964.

Dr. H. Cremer
Dr. N. Müller
P. D. Dr. H. Bechtelsheimer
Pathologisches Institut
der Universität Bonn
D-5300 Bonn 1, Postfach
Deutschland