

Institut für Pathologische Anatomie (Direktor Prof. A. MUREŞAN),  
Institut für Deskriptive Anatomie (Direktor: Prof. I. G. RUSSU),  
und Institut für Biochemie (Direktor: Prof. I. MANTA)  
der Medizinischen Hochschule. Cluj, Rumänien

## NEUE HISTOCHEMISCHE BEITRÄGE ZUM MECHANISMUS DER EXPERIMENTELLEN CHOLOSTATISCHEN LEBERZIRRHOSE

A. ROSENBERG, E. POP, A. BOZAC und O. BIRZU

(Eingegangen am 3. Juli, 1961)

Unsere zuverlässigen Kenntnisse über die Histogenese der cholostatischen Leberzirrhose sind verhältnismäßig neu. Das aus dem XIX. und Anfang des XX. Jahrhunderts stammende Material kann nicht als reine cholostatische Zirrhose bewertet werden, da die meisten dieser Fälle neben der Gallenstauung auch eine infektiöse Komponente oder Komplikationen durch Lithiasis zeigten.

So kommt es, daß für Untersuchungen über die Histogenese verwertbares »reines« cholostatisches Material erst seit der Einführung der strengen Asepsis in den ersten Jahrzehnten unseres Jahrhunderts zur Verfügung steht. Dieselben aseptischen Maßnahmen ermöglichen die Verwendung des experimentellen Materials zum Studium. RÖSSLE [37] betont bei der Analyse des Materials, welches in den pathologisch-anatomischen Arbeiten von JAFFÉ [23], FEER [19] und in den experimentellen Befunden von HIYEDA [21], POPOFF, OGATA [29], BAUER [7], HARLEY usw. bearbeitet wurde, einige evolutive und morphologische Eigenheiten der biliären Zirrhose. Diese Besonderheiten haben zur Folge, daß die biliäre Zirrhose in ihrer Entstehung von dem von ACKERMANN und KRETZ vorgeschlagenen klassischen Schema der Histogenese der Zirrhosen (Cholestase, Leberzelldegeneration, Fibrose, Umbau) abweicht. Sie unterscheidet sich durch das Erscheinen von cholestasebedingten Herden periportal parenchymatöser Zellnekrose, die später vernarben und sklerotische, diffus in das Parenchym eindringende Stränge bilden.

Im Sinne dieser Auffassung handelt es sich also um eine primäre mesenchymale Läsion, welche von regressiven Veränderungen des Parenchyms gefolgt wird.

Eine Reihe anderer experimenteller und klinischer Tatsachen komplizierten aber das Problem. Als erste erwähnen wird das Verhalten der Leberfunktionsproben bei der Cholestase. Die positive Reaktion der Transitproben und die negative der hepatozellulären Funktionsproben im ersten Stadium der Stase verhalten sich in den fortgeschritteneren Stadien umgekehrt, die Transitproben werden also negativ und die hepatozellulären Funktionsproben allmählich positiv (ALBOT, PAILLEUX [4]).

Dies weist darauf hin, daß zumindest teilweise im Verlauf der Entwicklung der Gallenstauung eine Periode der Anpassung bzw. Kompensierung der hepatozellulären Funktion existiert, gleichzeitig aber eine progressive Hemmung der Gallensekretion stattfindet.

Diese Tatsachen, welche man am besten bei Tieren mit subtotaler Ligatur beobachtet (der Mensch überlebt nur ziemlich kurze Zeit eine stärkere Gallenretention), zwingen uns dem Parenchym eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen, um dessen Rolle im Anpassungs- bzw. Kompensationsmechanismus aufzuklären.

Bereits vor dreißig Jahren erwähnte ALBOT [3] in seinen Arbeiten über den Entstehungsmechanismus der experimentellen Hepatitis das Vorhandensein einer hepatozellulären Aufhellung, die er als Adaptationserscheinung hyperaktiver Natur bewertete. Derselbe Autor [4] in Zusammenarbeit mit PAILLEUX, wies in früheren Arbeiten ausdrücklich auf das Erscheinen der erweiterten Heringschen Kanäle hin. Diese Erweiterung könnte einen kompensatorischen Charakter haben, doch nicht rein mechanischen Ursprungs, sondern sie dürfte ein komplexer Vorgang sein, bei welchem die Erweiterung durch Vorhandensein oder Fehlen gewisser Gallenstoffe verursacht wird. Die Versuche von KANTAROW und STEWARD heben die Bedeutung der Gallensalze hervor.

Andererseits scheinen nach PAVEL [31] andere klinische und experimentelle Ergebnisse darauf hinzuweisen, daß die Gallensekretion im Leberparenchym auch durch einen nervös-reflektorischen Mechanismus gehemmt werden kann.

Alle diese Tatsachen zeigen, daß neben den Zeichen und den von RÖSSLE [37] beschriebenen Eigenheiten der Sklerose im Verlauf der cholostatischen Zirrhose auch einige Besonderheiten der Parenchymreaktion bestehen, die verschieden beschrieben und bewertet wurden. Trotzdem sind sich fast alle Autoren darüber einig, daß die Richtung dieser Veränderungen adaptativ-kompensatorisch ist, wodurch in gewissen, noch nicht geklärten Beziehungen das Überleben der Leberzellen gesichert wird.

Um einige Besonderheiten der Sklerose und der hepatozellulären Veränderungen erläutern zu können, haben wir den Verlauf der chronischen Gallenstauung bei Hunden histo- und enzymochemisch verfolgt.

### Material und Methode

Bei 9 Hunden wurde eine subtotale (bei einem eine totale) Ligatur des Ductus choledochus angelegt. In verschiedenen Abständen (4 Tage bis 9 Monate) wurden 26 biopsische Untersuchungen der Leber unter strengsten aseptischen Maßnahmen durchgeführt. Durch geeignete postoperative Behandlung gelang es, mit Ausnahme eines einzigen Tieres, welches aus dem Versuchsgut ausgeschlossen wurde, eine Leberinfektion zu vermeiden.

Als Fixierungsmittel wurden Alkohol, Kalzium-Formol und Carnoysche Lösung verwendet. Ein Teil des Materials wurde ohne Fixierung verarbeitet.

Als Färbemethoden wurden für das Parenchym Hämatoxylin-Eosin und Sudan III., für Phospholipide die Menschische Methode, weiterhin P. A. S., Methylgrün-Pyronin und für das Eiweiß Diazoniumsalze angewendet.

Für das Stroma wurden die van Giesonsche und Gomorische Methoden für das Retikulum, und die Ritter-Olesonsche Methode für die sauren und neutralen Mukopolysacchariden durchgeführt.

Von den Enzymen wurden die alkalische Phosphatase nach GOMORI [7], die Sukzindehydrogenasen mit Tetrazol-Formazan und die ATPase nach Padykula und Hermann untersucht.

## Ergebnisse

Aus dem in verschiedenen Zeitabständen entnommenen Material kann man den zeitlichen Verlauf der Veränderungen rekonstruieren.

Im ersten Stadium erscheinen die Nekrosen in kleinen perizentrolobular oder mediolobular gelegenen Herdchen. Diese verschwinden nach 2—3 Wochen entweder spurlos, oder kleine Narben hinterlassend, je nachdem ob die Kapillarwände Schädigungen erlitten oder nicht (RÖSSLE [37]).

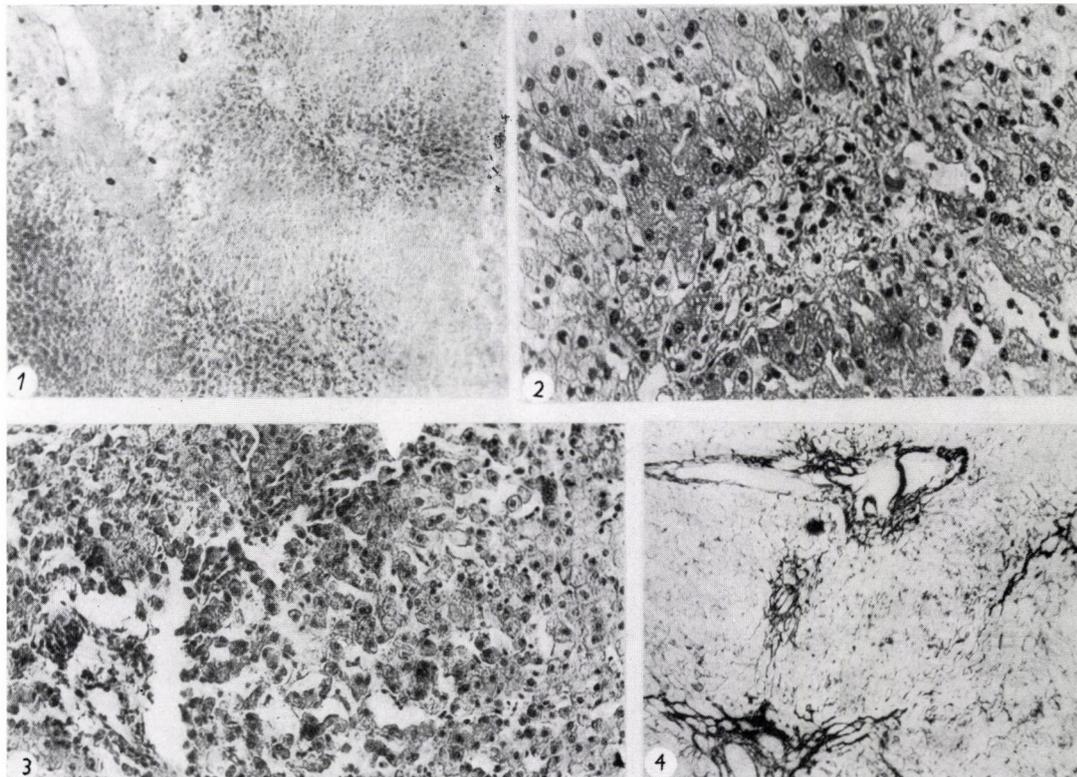
Wichtiger sind die Veränderungen die allmählich und progressiv in den periportalen Zonen stattfinden. Es handelt sich hier um eine Dissoziierung der Leberbälkchen (Desmolyse) um die Gallenkanälchen, welche erweitert und mit Gallensekret gefüllt sind (Heringsche Kanälehen).

Hier gehen die Leberzellen progressiv zugrunde, durch Plasm- und Karyolyse, oder durch erythrophile Degeneration.

Nur nach totaler Ligatur (»biliäre Apoplexie«) sieht man infolge brutaler Gallenstase auch eine massive Fettbeladung der periportalen Leberzellen. Diese werden durch Narbenzüge, die sich von den periportalen Zonen gegen das Parenchym verlängern, ersetzt. In dieser Vernarbung bemerkten wir im Einklang mit anderen Autoren (LÖFFLER und RÖSSLE) einige Besonderheiten. Es handelt sich um eine Verdichtung der Retikulinfasern und ihrer späteren Kollagenisierung (»Retikulinfibrose« der französischen Autoren). Auffallend ist auch die Zellarmut dieser Fibrose fast ausschließlich histiozytär-fibroblastischen Charakters, (»Azelluläre Sklerose« nach LÖFFLER [37]) sowie die konzentrische merschichtige Lagerung der Fibrose um die Gallenkanälchen und um die portalen Blutgefäße (»Einkapselung« der französischen Autoren) (Abb. 1, 2, 3, 4).

All dies entwickelt sich im Verlaufe von 4—5 Monaten, aber parallel mit der portalen Sklerose und der Entstehung sklerotischer »Flecken« erscheinen auch eigenartige Veränderungen der Leberzellen. Ihr Zytoplasma hellt sich allmählich auf, schwillt an, so daß die Zellen aneinander gedrückt werden, eine unregelmäßig polygonale oder runde Form annehmen und dadurch die Sinusoide komprimieren.

Die Zellmembranen sind gut erhalten, die Zellkerne haben einen aktiven Charakter, sind etwas kleiner, manchmal sieht man auch zweikernige Zellen. Diese Zellveränderung ist diffus, so daß bei schwacher Vergrößerung das Bild



*Abb. 1.* Biliare Stase um die Portalräume (Hämalaun-Eosin, Obj. 3. Ok. 9.)

*Abb. 2.* Kleiner zentrolobulärer Nekroseherd (Hämalaun-Eosin, Obj. 20. Ok. 9.)

*Abb. 3.* Periportale Desmolyse (Hämalaun-Eosin, Obj. 20. Ok. 9.)

*Abb. 4.* Topographie und Ausbreitung der periportalen Skleroseherde  
(Retikulin-Nachweis nach Gomori, Obj. 3. Ok. 9.)

an Pflanzengewebe erinnert. (Der Vergleich wird auch von POPPER [33] gebraucht.)

Es ist auffallend, wie lange diese Veränderung besteht: Wir beobachteten sie annähernd 4 Monate lang (Abb. 5, 6).

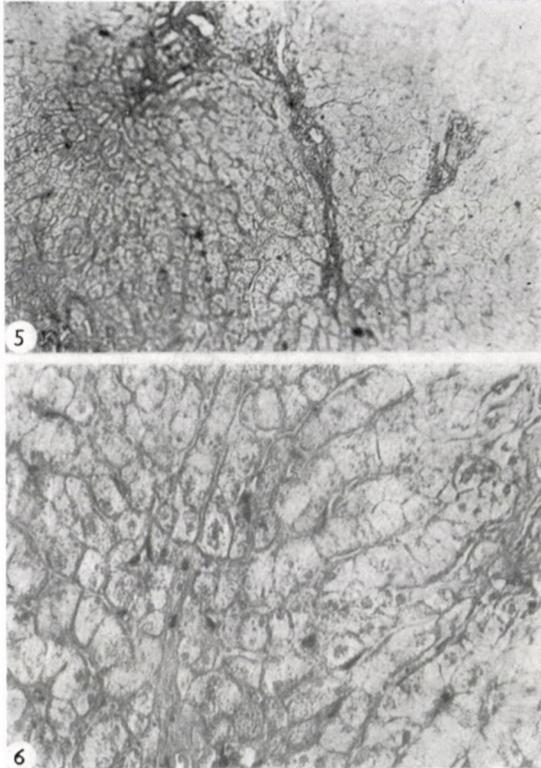


Abb. 5. Diffuse hepatocelluläre Aufhellung und skleröse »Flecken«  
(May-Grünwald Färbung, Obj. 3. Ok. 9.)

Abb. 6. Helle Zellen bei starker Vergrößerung. Links ein »azellulärer« Sklerosherd  
(May-Grünwald Färbung, Obj. 20. Ok. 9.)

Gleichzeitig mit dem Erscheinen dieser Veränderungen beobachtet man auch, besonders in den Anfangsstadien, Veränderungen des Kupfferschen Systems.

Die Kupfferschen Sternzellen werden mobil, ihre Fortsätze sichtbar, oft sind sie Histozyten ähnlich. In ihrer Zytoplasma beobachtet man selten Gallenpigmente.

Die periportale Sklerose schreitet allmählich fort, und im Laufe von 6—7 Monaten bilden sich unregelmäßige periportale Narben, welche eine unregelmäßige Segmentierung der Läppchen verursachen, oder sie dringen zwischen

die Läppchen ein. Jedenfalls hat die Sklerose keinen gleichmäßigen Charakter, sondern eher jenen einer unregelmäßigen zellarmen portalen Narbe.

In einem späteren Stadium (7—8 Monate) bemerkt man an den Leberzellen neue Veränderungen. Die klaren Zellen verschwinden allmählich, es erscheinen wieder die Sinusspalten, welche auf Kosten der Leberbälkchen sogar erweitert sein können. Letztere sind von ungleicher Dicke, eher schmal.

Die Leberzellen sind in dieser Phase atrophisch, mit fast pyknotischen Kernen. Bis zu dieser Phase waren die Regenerationszeichen sehr geringfügig. Ebensowenig war trotz der ausgeprägten Sklerose bis zum neunten Monat eine Umbildung zu beobachten.

Bezüglich des Zusammenhanges der Parenchymveränderungen mit der Topographie des Ikterus, konnte festgestellt werden, daß der Gallenfarbstoff stets in den vorübergehenden medio- oder zentrolobulären Nekroseherdchen sowie den periportalen Zonen der Desmolyse vorhanden ist.

Mit der Leberzellaufhellung verschwindet später das Pigment bis auf inkonstante, spärliche, feine Körnchen in den Leber- oder Sternzellen, fast vollständig.

Die Retikulinfasern zeigen Fragmentierung und nachher Fibrose in den kleinen Nekroseherdchen sowie charakteristische Verdichtung in den Strängen der periportalen Fibrose. Die Verdichtung kommt durch eine massive Verschmelzung der Fasern in den Zonen der Desmolyse, mit nachfolgender Kollagenisierung zustande. In den Kiernanschen Zonen ordnen sich die Stränge konzentrisch um die Gallenkanäle, welche später auch der Kollagenisierung unterliegen. Der Rest des Retikulums zeigt keine nennenswerte Veränderungen (Abb. 7).

Die Veränderungen der sauren und neutralen Mukopolysaccharide, besonders in den portalen Räumen bestehen anfangs aus einem Vorherrschen der neutralen Mukopolysaccharide, der normalen Struktur des Bindegewebes entsprechend. Im Anfangsstadium, das der Verdichtung bzw. Verschmelzung der Retikulinfasern entspricht (2—6 Monate), bemerken wir ein Vorherrschen der saueren MP von der Art der Hyaluronsäure (Kontrolle durch Hyaluronidase). Mit dem Fortschreiten der Fibrose (Kollagenisierung des Retikulums) überwiegen wieder die neutralen Mukopolysaccharide (6—8 Monate).

Interessante Veränderungen zeigen die Fette. Während die Sudanmethode nur nach totaler Ligatur des Choledochus Fetttröpfchen in den Leberzellen, besonders in den desmolytischen erscheinen läßt, gibt bei Tieren mit subtotaler Ligatur nur die Nilblaumethode abweichende Bilder. So färbt sich mit Nilblau das Zytoplasma der Leberzelle in der ersten Phase gleichzeitig mit dem Erscheinen der periportalen Desmolyse (1—2 Monate) diffus rot-violett, ohne daß eigentliche Fetttröpfchen zu sehen wären. Zu derselben Zeit treffen wir in den Sternzellen zwischen den hellen Leberzellen grobe intrazelluläre Schollen, welche sich mit Nilblau intensiv blau färben. Auch die Histiozyten und Fibro-

blasten der sklerotischen Zonen zeigen die gleichen positiven Nilblau-niederschläge (Abb. 8).

Die Glykogenfärbung (PAS) zeigt anfangs (4—6 Wochen), wie es auch ALBOT nachwies, einen völligen Schwund des Glykogens, um später in der Phase der Zellaufhellung ein fleckiges Bild zu zeigen, da manche Zellen intensiv PAS-positiv, andere negativ sind. Dabei enthalten manche nilblaupositive Sternzellen hier und da kleine PAS-positive Granula.

Die Nukleinsäuren wurden mit der Methylgrün-Pyronin-Färbung verfolgt (Kontrolle mit Ribonuklease und Perchlorsäure). Gegenüber den anfänglich geringen Veränderungen verschwindet mit dem Aufhellen der Zellen die RNS allmählich und zuletzt bleibt nur ein schmaler randständiger oder selten perinukleärer Streifen zurück. Zuweilen zeigt auch die RNS-Reaktion, ebenso wie die PAS-Reaktion feine, pyroninophile Granula in den Kupferzellen, oder in den Histiozyten und Fibroblasten der sklerotischen Zonen. Die DNS zeigt keine wichtige Veränderungen. Die Aminosäuren (Diazoniumfärbung, Kontrolle mit Benzoylchlorid) verhalten sich ähnlich wie die RNS.

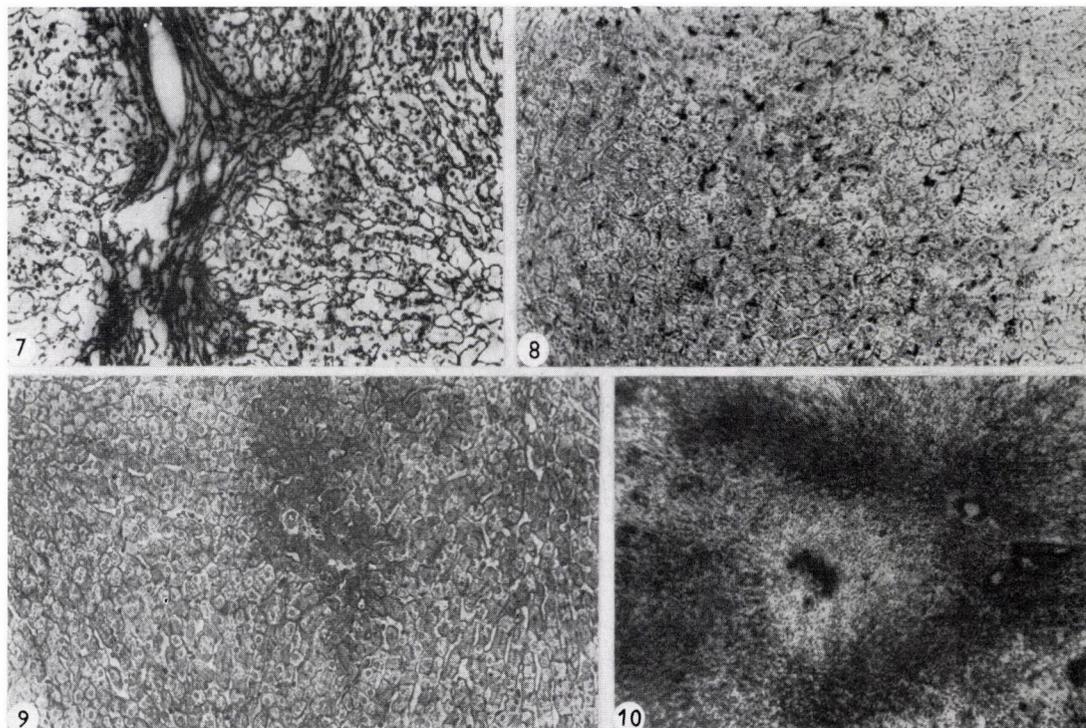
Das Chondriom (Methode der Nachchromierung) zeigt eine starke Verminderung der Mitochondrien in der Aufhellungsphase. Diese befinden sich besonders am Rand der Leberzellen und haben eine geringere Hämatoxylin-affinität, trotz über 24 Stunden verlängerter Nachchromierungszeit (Abb. 7).

Von den Enzymen zeigt die Sukzindehydrogenase (Tetrazolmethode, Kontrolle durch Natriummalonat) eine deutliche Abschwächung der Fermentaktivität. In der Aufhellungsphase ist die Reaktion wohl vorhanden, aber von geringer Intensität. Man beobachtet wenige Granula, welche eine viel schwächere Reaktion als bei den Kontrolltieren zeigen.

Die Dehydrogenasereaktion bleibt in den Zonen der periportal-fibrosen während der ganzen Fibrosierungsperiode aus.

Die alkalische Phosphatase (Gomoris'sche Methode, Kontrolle durch Inkubation ohne Glycerophosphat) ist in der ersten Phase in den periportal-fibrosen Zonen der Desmolyse positiv; später verbreitet sich parallel mit der Generalisierung der Aufhellung eine negative oder schwach positive Phosphatasereaktion auf das ganze Läppchen aus. Gleich den Dehydrogenasen fällt auch die Phosphatasereaktion in den sklerotischen Zonen negativ aus. Sonst ist eine normale positive Reaktion (Kupferzellen und Gallengangepithel) zu beobachten (Abb. 9).

Die ATPase (Methode Padykula-Hermann, Kontrolle durch Inkubation ohne ATP und gleichzeitige Beobachtung der alkalischen Phosphatase) wurde an Kontrolltieren und im Biopsienmaterial (7—8 Monate) untersucht. Gegenüber den Kontrolltieren, die eine positive Reaktion besonders periportal zeigen, beobachtet man bei den Versuchstieren eine leichte Verschiebung der Aktivität gegen die portale Zone (Abb. 10).



*Abb. 7.* Verdichtung der Retikulinfasern und »Einkapselung«  
(Gomorsche Impregnation, Obj. 3. Ok. 9.)

*Abb. 8.* Phospholipidgranula in den Kupfferzellen  
(Phospholipidmethode nach Menschik, Obj. 3. Ok. 9.)

*Abb. 9.* Positive alkalische Phosphatasereaktion um die Portalräume  
(Gomori-Takamatsu, Obj. 3. Ok. 9.)

*Abb. 10.* ATPase-Nachweis (ATPase schwarz), nach Padykula und Hermann, Obj. 3. Ok. 9.)

## Besprechung

Aus den Resultaten geht hervor, daß es uns gelang, ein experimentelles Modell der cholostatischen Zirrhose herzustellen. Die kleinen vorübergehenden Nekroseherdchen, die ausgedehnte, fibrotisierende periportale Nekrose und das gleichzeitige Erscheinen der chronischen Leberzellveränderungen sind die wichtigsten der von den verschiedenen Autoren geforderten Kennzeichen.

Schwieriger ist die Deutung der kausalen Zusammenhänge des zeitlichen Ablaufes dieser Veränderungen.

Im Folgenden werden wir uns nur auf einige Hauptprobleme hinsichtlich der Pathogenese der cholostatischen Zirrhose — wie z. B. die Ursache der Leberzellveränderungen, das Wesen dieser Veränderungen, die Besonderheit der Fibrose und schließlich der Zusammenhang zwischen den mesenchymalen und den epithelialen Veränderungen — beschränken.

Wenn wir die Leberzellveränderungen analysieren, müssen wir die akut verlaufenden (Herdnekrose, periportale Desmolyse) von den monatelang anhaltenden späteren (Aufhellung) Veränderungen trennen.

Die ersteren stehen im einwandfreien Zusammenhang mit der Gallenstase. Sowohl die nekrobiotischen Zellen der intralobulären Nekroseherden, als auch diejenigen der periportalen Desmolysezonen enthalten Gallenpigment in erheblicher Menge.

Obwohl die Ansichten über die Toxizität der Galle gegenüber den Leberzellen widersprechend sind (RÖSSLE [37], OGATA [29], STEINHAUS [40], HIYEDA [21] usw. beurteilen sie als toxisch, KENNER [24], PAMBUICAN u. GEORGESCU [30] dagegen als nicht toxisch), weisen neuere Angaben darauf hin, daß das Bilirubin unter gewissen Umständen einen besonders schädigenden Einfluß auf das Leben der Zelle hat, indem es eine Unterbrechung der oxydativen Phosphorylierung verursacht (ZETTERSTEIN und EINSTER [42]).

Wir haben also Grund anzunehmen, daß die initialen Veränderungen nicht nur in mechanischem, sondern auch in toxischem kausalem Zusammenhang mit der Gallenstauung sind.

Wichtiger, aber auch schwieriger ist das Problem der Entstehung der diffusen hepatozellulären Aufhellung. Die Erscheinung wurde von HIYEDA [21] in der experimentellen cholostatischen Zirrhose demonstriert und als »Clarificatio« bezeichnet.

Später wurde sie von ALBOT [3] bei experimenteller toxischer Hepatitis nach Behandlung mit verschiedenen Substanzen, wie Tetrachlorkohlenstoff, Kupferazetat, Bleikarbonat, Manganchlorid usw. beobachtet, gleichzeitig mit einer auffallenden Verminderung der Mitochondrien in den aufgehellten Zellen (»hépatites cytolitiques«).

Nach den experimentellen Angaben wird diese Veränderung verschieden benannt und meist als eine hydropische Degeneration aufgefaßt (MAC MAHON,

LAWRENCE, MADDOCK [25], CAZAL). Wir haben sie bei toxischer Hepatitis nach Tetrachlorkohlenstoffverabreichung und nach proteinfreier Diät bei Ratten beobachtet.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bis zum 5. Jahrzehnt unseres Jahrhunderts diese Veränderung meistens in Tierexperimenten und nur ausnahmsweise im Sektionsmaterial beobachtet wurde. Mit der Einführung der Leberbiopsie wurde aber diese Veränderung von mehreren Autoren immer häufiger bei verschiedenen primären oder sekundären Leberkrankheiten beschrieben. Daraus schließen wir, daß das Fehlen der Aufhellung bei Leichen wahrscheinlich postmortalen Veränderungen zuzuschreiben ist.

Bei Menschen wurde eine derartige Veränderung der Leber bei Alkoholikern (ALBOT und Mitarb. [5], PERGOLA u. Mitarb. [32]), bei chronischer evolutiver interstitieller Hepatitis (COSMA u. Mitarb. [9]), bei Leberzirrhose, bei verschiedenen extrahepatischen Affektionen: eitrigen Lungen- und Bronchialprozessen, Magengeschwür (COSMA u. Mitarb. [9]) beschrieben.

In seinen letzten Arbeiten kommt ALBOT [5] zum Schluß, daß diese diffuse Aufhellung eine unspezifische, sehr häufige Veränderung der Leberzellen ist und hauptsächlich auf einem partiellen Einschmelzen des Chondrioms beruht und benennt sie »zytolytische Hepatitis«.

ALBOT behauptet, daß im Verlauf der chronischen Hepatitis das Vorkommen der zytolytischen Hepatitis quasi obligatorisch ist.

E. CRĂCIUN [13, 14, 15] allein und in Zusammenarbeit mit URSU, MURESAN A. u. a. [12], widmete eine ganz besondere Aufmerksamkeit dem Studium dieser Veränderungen. Auf Grund von menschlichen Biopunktaten, Gewebekulturen und experimentellen Material, zog er den Schluß, daß die Läsion kurzdauernd und mit der granulo-vakuolären Degeneration verwandt ist. Die aufgehellte Zelle behält aber ihren vitalen Charakter, was durch den aktiven, sich manchmal sogar mitotisch teilenden Kern bewiesen wird.

Nach CRĂCIUN [15] liegt die Ursache dieser Veränderung in einer übertriebener Hydratierung. Die von ihm vorgeschlagene Benennung der »klaren Schwellung« scheint uns von allen die geeigneteste, weil sie nicht nur den hellen, klaren Charakter der Zelle sondern auch die Größenzunahme des Zytoplasmas hervorhebt. Deshalb werden wir uns an diese Benennung halten.

In Anbetracht der angeführten Tatsachen, besonders dem langen, anhaltenden Bestehen der klaren Schwellung (5—6 Monate) widmeten wir dem Studium dieser Veränderung eine besondere Aufmerksamkeit.

Wie wir gesehen haben, erschien diese Veränderung in unseren Fällen in der 4—6. Woche und hielt lange an. Zuerst bemerkt man, daß die zytoplasmatische Basophilie inhomogen wird. Es erscheinen kleine unregelmäßige Aufhellungen bis zum fast völligen Schwund der Basophilie bzw. der RNS und Aminosäuren, und gleichzeitig mit dem Erscheinen der Aufhellung auch eine Größenzunahme der Zellen.

In dieser Phase ist das Zytoplasma der Leberzellen nach Nilblaufärbung diffus rot-violett, während in den angrenzenden Sternzellen nilblaupositive und teilweise RNS- und PASpositive Granula erscheinen. Diese Beobachtung zwang uns von vornherein die Frage auf, ob die Granula in den Kupfferzellen nicht ausgeschiedenen Komplexen des Leberzellzytoplasmas entsprechen, da diese Basophilie normalerweise von den Ribonukleophospholipidkomplexen hervorgerufen wird.

Diese Vermutung wurde durch die Beobachtung bestärkt, daß das spärliche Chondriom der aufgehellten Zellen auch nach verlängerter Chromierung eine sehr schwache Reaktion ergibt.

Wir mußten aber erst manche andere Möglichkeiten, vor allem die einer toxischen Wirkung der Gallensäuren und Salze eliminieren. Zu diesem Zweck nahmen wir einige quantitative Bestimmungen aus bioptischem Material in fortgeschrittenen Stadien der Cholestase, wir fanden aber keine nennenswerte Abweichungen in den erwähnten Gallenverbindungen.

In der Bestrebung, die Natur der Granulation in den Kupfferschen Zellen zu identifizieren, wurde die metachromatische Reaktion untersucht. Da sich die Körnchen metachromatisch färben, mußten wir annehmen, daß diese Granula reich an Schwefel- oder Phosphorgruppen sind. Bekanntlich sind es meistens diese beiden Radikale, die für die optische Interferenzerscheinung der Metachromasie verantwortlich sind.

Die Schwefelbestimmung ergab keine Abweichung von der Norm, dagegen zeigte der Phosphorgehalt auffallende Veränderungen (s. Tabelle I).

Tabelle I

Kontrolltiere		Versuchstiere
P/Durchschnitt in mg%		(über 120 Tage) P/Durchschnitt in mg%
Gesamtphosphor . . . . .	181	200,5
Lipid-Phosphor . . . . .	58,8	101,01
Anorganischer Phosphor . . . . .	60,21	75,48

Diese Ergebnisse zeigen eine globale Vermehrung des Phosphors, besonders der Fettfraktion, die bei manchen Tieren um das dreifache vergrößert ist. Der Phosphorwert 101,01 mg% ist der arithmetische Durchschnitt aller Bestimmungen.

Beim Phospholipoid-Nachweis nach Menschik (Acetonextraktion mit nachfolgender Nilblaufärbung) verhalten sich die Granula intensiv positiv. Alle diese Tatsachen sprechen für unsere Behauptung, wonach die Kupfferzellgranula Überbleibsel von Ribonukleophospholipidkomplexen hepatozellu-

lären Ursprungs sind (positive Menschikreaktion, PAS, RNS und Metachromasie teilweise positiv). Unserer Ansicht nach nimmt am Zustandekommen der hellen Schwellung neben der übermäßigen Hydratierung auch ein Zersetzungsprozeß der submikroskopischen ergastoplasmatischen Strukturen teil, welche letztere bekanntlich größtenteils aus Ribonukleophospholipidkomplexen bestehen.

Die sehr beschränkte Menge dieser submikroskopischen Strukturen wurde in »hellen« Geschwulstzellen von OBERLING [28] mit dem Elektronenmikroskop beobachtet.

Was die histo- und enzymchemischen Eigenschaften der aufgehellten Zellen anbelangt, findet man eine negative Reaktion für neutrale Fette (abgesehen von der vorübergehenden diffusen Rotfärbung mit Nilblau), eine inkonstant positive Glykogenreaktion, eine sehr schwache Dehydrogenase-reaktion, negative oder schwach positive alkalische Phosphatase- und besonders in den periportalen Gebieten positive ATPase Reaktion.

Wenn diese Leberschädigungen nur kurzdauernde Erscheinungen wären, hätten wir das Recht zu behaupten, daß es sich um einen banalen nekrobiotischen Prozeß handelt, der rasch zur Nekrose führt. Unsere Beobachtungen, ebenso wie die Literaturangaben sprechen dagegen dafür, daß diese Veränderungen von langdauerndem Charakter sind.

Handelt es sich um eine schleichende Nekrobiose mit allmählichem Erlöschen der Zellatmung (Atmung, oxydative Phosphorylierung), oder um das Erscheinen kompensatorischer Mechanismen, welche den langsamen Verlauf dieses Degenerationsprozesses ermöglichen?

Die Persistenz der ATPase, sogar in den fortgeschrittensten Phasen des Prozesses, wo die Atmung (Tetrazoliumreaktion) äußerst herabgesetzt ist, brachte uns auf den Gedanken, daß es sich hier um eine stärkere Mitbeteiligung von glykolytischen, anoxybiotischen Prozessen handeln dürfte.

Solche Verschiebungen zwischen oxy- und anoxybiotischen Prozessen (Pasteureffekt) sind uns bekannt. Es genügt, wenn wir hier auf die bekannten Beispiele aus der Onkologie, Embryologie, Regeneration usw. verweisen.

Diese Möglichkeit schien uns um so wahrscheinlicher, da auch andere Autoren eine Verringerung der Atmung und die zunehmende Intensität der Phosphatasereaktion in der kranken Leberzelle erwähnen (POPPER und SCHAFFNER [33], ZUGRĂVESCU und Mitarb. [43], ZAMFIRESCU u. Mitarb. [41]).

Andererseits ist es uns bekannt, daß viele akuten und chronischen Leberkrankheiten mit einer Erhöhung des Milchsäuretiters im Blut einhergehen. Die Erklärung dieser Erscheinung ist nicht einheitlich (POPPER und SCHAFFNER [33]).

Aus diesem Grunde haben wir im 8—9. Monat die Leber-Aldolase untersucht, um eventuelle Veränderungen der Glykolyse zu verfolgen. (S. Tab. II.)

Tabelle II

Aldo'ase

In mg P ausgedrückt, 60 <sup>N</sup> bei 38° C. aus 1 g Gewebe			
Kontrolltier I.	12,250	Hund 307 (8 Monate lig.)	17,375
„ II.	10,500	„ 307 (9 Monate lig.)	20,750
Durchschnittlich	11,375	Durchschnittlich	19,062

Tab. II zeigt eine Zunahme der Aktivität der Leberaldolase, und dies erlaubt den Schluß, daß die anaerobe Glykolyse unter diesen Bedingungen intensiver wird, was wahrscheinlich die Lebensfähigkeit der veränderten (aufgehellten) Leberzellen verlängert.

Bezüglich der *periportal*en Fibrose bestätigt unser Material die Ansicht, daß es sich hier um einen besonderen Prozeß handelt (RÖSSLE [37], ALBOT, PAILLEUX [4], u. a.), dessen Merkmale die Kollagenisierung der Retikulinfasern in den desmolytischen Gebieten (intra-lobular) und das Erscheinen einer Kollagenisierung ohne Teilnahme eines Granulationsprozesses im Portalgebiete sind.

Aus diesem Grunde schlägt LÖFFLER den Ausdruck »azelluläre Fibrose« und die französischen Autoren den der »Retikulinfibrose« vor.

Obwohl wichtige Beweise der azellulären Sklerose (SMIRNOVA-ZAMKOVA [38], RÖSSLE [37], EMMRICH [18]) sowie auch der Möglichkeit einer direkten Kollagenisierung der Retikulinfasern ohne Beteiligung der Zellen (SMIRNOVA-ZAMKOVA [39]) veröffentlicht wurden, können wir die Tatsache nicht übergehen, daß histiozytäre-fibroblastische Elemente, die beim Fibrotisierungsprozeß anwesend sind, Zeichen von Aktivität aufweisen (starke Basophilie, ribonukleo-phospholipid Granula in den Histiozyten).

Das Fehlen einer Granulation und des vaskulo-zellulären infiltrativen Faktors, ebenso wie der Zeichen der Zellatmung (sehr geringe oder negative Tetrazolreaktion) und der alkalischen Phosphatase ist unbestreitbar.

All dies bezeugt, daß die fibröse Reaktion hypoxiebedingt ist, gegenüber der sklerotisierenden Granulation bei chronischer Hepatitis und gewöhnlicher Sklerose, bei denen sowohl die Dehydrogenase als auch die Phosphatase-reaktionen (BENDA und Mitarb. [8], ROSENBERG u. Mitarb. [35, 36]) positiv ausfallen.

Das Bild der Fibrose ähnelt also der »azellulären« Fibrose wie sie in den »bradytrophen« Geweben, oder in den entzündlichen Herden durch Hypoxie verursacht sind.

Wir müssen trotzdem die Ähnlichkeit der Veränderungen der Grundsubstanz mit dem Verlauf der gewöhnlichen granulativen Sklerose unterstreichen.

Sowohl in unseren Fällen wie auch bei banalen Entzündungen (CURRAN u. Mitarb. [16], DELAUNEY und Mitarb. [17]), findet sich eine Veränderung im Sinne des Vorherrschens der saueren Mukopolysaccharide während der Evolutionsphase und eine Wiedererscheinung der neutralen Mukopolysaccharide in der Sklerosenphase. Auch diese Analogie könnte für die Beteiligung der Fibroblasten im Sklerotisierungsprozeß sprechen.

Die Sklerose entsteht zweifellos durch eine Kondensierung der Retikulinfasern, doch kann eine Beteiligung der Fibroblasten auch nicht ausgeschlossen werden.

Der hypoxische Charakter der Fibrose stellt das Problem der Ursache dieser Hypoxie in den Vordergrund.

In der Literatur gibt es zahlreiche Angaben, die die Fibrose bei der cholestatischen Zirrhose mit den portalen Störungen der Blut- und Gallenzirkulation in Zusammenhang bringen. Von diesen erwähnen wir in erster Linie die Theorie der »Hydrohepatose« (CONSELLER und Mitarb. [10]), welche die Genese der cholestatischen Zirrhose mit einer mechanischen Druckatrophie des Leberparenchyms erklärt.

Die Hypoxie bei der Hepatitis nach Tetrachlorkohlenstoffbehandlung wird auch von HIMSWORTH [22] (durch Schwellung der Sternzellen) als wichtiger Faktor unterstrichen. Ebenso gelang es ALTMANN [6], bei Katzen Herdnekrosen in der Leber durch Senkung des Sauerstoffdrucks hervorzurufen. Auch wir [35] fanden Veränderungen der Zellatmung bei der Maus nach Luftdrucksenkung.

Nach Untersuchung der Zirkulation bei cholestatischer Zirrhose kommt MOSKOVITZ zum Schluß, daß die Entstehung der Pseudolobulierung der Leber mit der Verringerung des portalen Blutkreislaufes und der portalen Drucksteigerung in Zusammenhang steht. RAPPAPORT ist ähnlicher Meinung [34].

In unserem Material beobachteten wir außer den Zirkulationsstörungen (portale Stase) auch zweifellose Zeichen der Hypoxie, sowohl bei der portalen Sklerose wie auch bei den hepatozellulären Veränderungen im Sinne der klaren Schwellung. Die zunehmende Intensität der Glykolyse — wahrscheinlich kompensatorischer Natur — dürfte auch auf eine Hypoxie deuten.

Folglich können wir die Veränderungen in den portalen Gebieten und des Leberparenchyms als Folgen einer Hypoxie betrachten. Die klare Schwellung — als kompensatorische Reaktion — könnte die Abnahme der Gallensekretion im Laufe der chronischen Cholestase sowohl durch eine biologische Gleichgewichtsstörung des Parenchyms, als auch durch mechanische Einwirkung auf die benachbarten Elemente (Kapillaren, Kupfferzellen) erklären.

Wir wollen Herrn Prof. I. MANTA, Doz. E. MAFTEI und Arbeitsleiter D. BEDELEANU für ihre Hilfe in der Ausführung dieser Arbeit unseren aufrichtigen Dank aussprechen.

### Zusammenfassung

Es wurden 25 Leberbiopsien bei 9 Hunden mit subtotaler Choledochusligatur unter strengster Asepsis vorgenommen, um die Besonderheiten der Sklerose und der Veränderungen des Leberparenchyms bei der cholostatischen Zirrhose zu untersuchen.

Von den Leberfermenten wurden die Sukzindehydrogenase, die alkalische Phosphatase, ATPase und Aldolase bestimmt.

Die morphologischen Veränderungen verlaufen im Einklang mit den Angaben des Schrifttums: Die Gebiete der periportalen biliären Apoplexie werden allmählich durch eine besondere azelluläre portale Sklerose ersetzt, die restlichen Leberzellen zeigen eine diffuse, in der Literatur als »Clarificatio« (HIYEDA) oder »klare Schwellung« (CRĂCIUN) bezeichnete Veränderung.

Unsere histo- und enzymchemischen Untersuchungen ergaben die folgenden Ergebnisse:

Die Aufhellung der Leberzellen ist durch eine fortschreitende Verminderung der Eiweiße und RNS im Zytoplasma ohne Erscheinen einer fettigen Degeneration charakterisiert. Das Verhalten des Glykogens ist verschieden, dagegen erscheinen in den, an die aufgehellten Leberzellen angrenzenden Kupfferschen Zellen regelmäßig Granula, welche nach den histochemischen und quantitativen Untersuchungen aus Ribonukleophospholipid bestehen. Sie stammen wahrscheinlich aus den ergastoplasmatischen Strukturen der aufgehellten Leberzellen.

Die Leberzellen mit klarer Schwellung weisen eine beträchtliche Senkung der Sukzindehydrogenase — eine schwache Verminderung der ATPase — und eine negative oder schwach positive alkalische Phosphatasereaktion.

Die »azelluläre« portale Sklerose ist durch das Fehlen des Granulationsgewebes, eine deutliche Stase und phasische Veränderungen der Mukopolysaccharide wie bei der gewöhnlichen granulativen Sklerose charakterisiert. Im Gegensatz zur granulativen Sklerose bemerkt man eine Verminderung der Atmung und das Fehlen der alkalischen Phosphatase.

Die Beobachtungen weisen auf die Rolle der Hypoxie in der Entstehung der pathomorphologischen und biochemischen Besonderheiten der cholostatischen Zirrhose hin.

Die chronische Natur der klaren Schwellung sowie ihr Vorkommen bei anderen Krankheiten wirft das Problem auf, ob diese Veränderung als eine gewöhnliche Degenerationserscheinung aufzufassen ist, oder den morphologischen Ausdruck eines Adaptationsprozesses des Parenchyms an die Bedingungen der Hypoxie darstellt.

Die Bestimmung der Aldolase in Gewebsfragmenten der Leber mit klarer Schwellung zeigt bis auf das zweifache vergrößerte Aktivität dieses Fermentes.

Es wird der Schluß gezogen, daß der Hypoxie gegenüber, die eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Leberveränderungen in der experimentellen chronischen Cholostase spielt, das Parenchym wahrscheinlich mit einer Steigerung der anaeroben Glykolyse im Sinne eines umgekehrten Pasteureffektes reagiert.

### LITERATUR

1. ABRICOSOV, A. I. (1952): Anatomia patologică. Partea specială. Edit. de Stat pentru literatura științifică, București. — 2. Абрикосов, А. И.: (1957) Руководство по Патологической Анатомии. Болезни органов пищеварения. Книга 2; Медгиз глава 5, стр. 216—324. — 3. ALBOT, G. (1931): Hépatites et cirrhoses, Masson, Paris. — 4. ALBOT, G.—PAILLEUX, F. (1955): Le rétentissement hépatique biliaire et les cirrhoses cholostatiques. Le foie et la veine porte. Masson, Paris, S. 155. — 5. ALBOT, G.—SCHLUMBERGER, C. S.—FAVE, C. M.—RUFFINO, J.—RAIMBOULT, S. (1956): Les hépatites alcooliques. Presse méd., **30**, 1705. — 6. ALTMANN zit. nach BÜCHNER (1956): Allgemeine Pathologie. Urban u. Schwarzenberg, Wien. — 7. BAUER, R. (1923): Ikterus und Leberfunktion. Wien, Arch. inn. Med. **6**. — 8. BENDA, L.—LOCKER, A.—ROSSEL, E.: zit. EMMRICH (18). — 9. COSMA, V., GHERMAN, GR., PAPILIAN, V. V. (1960): Punctia biopsie hepatică. Ed. Medicală. București. — 10. CONNELLER, V. S.—MAC INDO, A. H.: zit. MAGYAR und FISCHER (26). — 11. CRĂCIUN, E. (1943): Hepatite, hepatoze și alte hepatii An. Inst. V. Babeș, serie II, t. **14**, 178. — 12. CRĂCIUN, E.—URSU, A.—MUREȘAN, G.—POPESCU, I.—BORCESCU, V.—VULCU, P.—GHINEA, GH. (1944): Histopatologia hepatitelor epidemice pe biopuncturi. An. Inst. V. Babeș, serie II, 46—69. — 13. CRĂCIUN, E. (1948): Intumescența clară. Med. romîn. Septemb. — 14. CRĂCIUN, E. (1955): Intumescența clară. Bul. Anat. pat. **2**. — 15. CRĂCIUN, E. (1956): Noi contribuții la intumescența clară. Morfologia normală și patologică, **1**. — 16. CURRAN, R. G.—KENNEDY, L. S. (1955): Utilization of sulphate ion by fibroblasts in the quartz focus. Nature, Lond. **175**, 435. — 17. DELAUNEY, A.—BAZIN, S. (1954): Biochimie du tissue conjonctive inflammé. I. M. P. Bull. Ass. Dipl. Micr. F. Ph. Nancy

- 75, 3—19. — 18. EMMRICH, R. (1959): Chronische Krankheiten des Bindegewebes. G. Thieme, Leipzig. — 19. FEER (1916): Hypertrophische Zirrhose bei einem 10 Monate alten Kinde, Korresp. Schw. Ärzte. Basel 46, 505. — 20 FISHER, A. (1959): Physiologische und experimentelle Pathologie der Leber. Akadémiai Kiadó, Budapest. — 21. HIYEDA, K. (1927): Experimentelle Studien über den Icterus. Beitr. path. Anat. 73, 55, 1925. — 22. HIMSWORTH, H. P. (1950): Lectures on the liver and its diseases. Blackwell, Oxford, II. Ausg. — 23. JAFFÉ, R. H. (1920): Entstehung und Verlauf der experimentellen Leberzirrhose. Frankf. Z. Path. 24. — 24. KENNER, O. (1922/42): Über die Gallenpigmentierung der Kupfferschen Sternzellen beim Stauungsikterus, Klin. Wschr. — 25. MAC-MAHON, A. E.—LAWRENCE, J. S.—MADDOCK (1925): Amer. J. Path. 5, 631. — 26. MAGYAR, I.—FISCHER, A. (1956): A máj és epeutak. Akadémiai Kiadó, Budapest. — 27. MOSKOVITZ, E.: zit. RAPPAPORT (34). — 28. OBERLING, CH. (1955): In J. A. THOMAS: Problèmes de structures, d'ultrastructures et de fonctions cellulaires. Masson, Paris. S. 279. — 29. OGATA, T. (1913): Beiträge zur experimentell erzeugten Leberzirrhose. Beitr. path. Anat. 55. — 30. PAMBUICAN und GEORGESCU, L. (1955): Contribuții la etiopatogenia cirozelor. Studii și cercetări de morfopatologie. Ed. Medicală, București. S. 239. — 31. PAVEL, I. (1957): Icterele. Ed. Medicală Bucuresti. — 32. PERGOLA, BENSONASSAN P.—ROUSSEL, H. et VILLIAUNEY, E. M. (1956): Troubles caractéristiques de l'alcoolisme chronique et altérations hépatiques. Presse méd. — 33. POPPER, H.—SCHAFFNER, A. (1957): Liver structure and function. Blakiston, New York. — 34. RAPPAPORT, A. M. (1960): Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur. Klin. Wschr. — 35. ROSENBERG, A.—CĂLUȘERIU, I.—THEȚI, P.—SĂMUIL, A. (1959): Contribuții histochemice la problema rolului hipoxiei în hepatita experimentală. Studii și cercetări. Sesiunea științifică. IMF, Cluj. — 36. ROSENBERG, A.—SCHÄCHTER, I.—DAGHIE, V. (1960): Experimentelle Beiträge zum Problem der alkalischen Leberphosphatase. Acta morph. Acad. Sci. hung. 9, 245. — 37. RÖSSLE, R. in HENKE-LUBARSCHE (1930): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Bd. V/1, S. 429, Berlin. — 38. Смирнова-Замкова, А. И. (1955): Основное агрирофильное вещество и его функциональное значение. Издательство Академии Наук СССР, Киев. — 39. Смирнова-Замкова, А. И. (1957): Вопрос главного интерстициального вещества. Клиническая медицина 2, № 6. — 40. STEINHAUS, I. (1891): Über die Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus choledochus. Arch. exp. Path. 28. — 41. ZAMFIRESCU—GHEORGHIU, I.—POPESCU, GR.—VELICAN, D.—MIRON, C. (1961): Contribuții la studiul unor enzime energetice în hepatita cronică toxică experimentală. Stud. și cercet. Med. intern. 2, 111. — 42. ZETTERSTEIN, R. und EINSTER, L. (1956): Nature, Lond. 173, 1335. — 43. ZUGRĂVESCU, I. C.—CONSTANTINESCU, F.—МОГОС, S.—CONSTANTINESCU (1960): Cercetări biochimice și histologice asupra unor leziuni hepatice experimentale cu  $\text{CCl}_4$ . Stud. și cercet. Med. intern. 1, 65.

#### NEW HISTOCHEMICAL DATA REGARDING THE MECHANISM OF EXPERIMENTALLY INDUCED CHOLESTATIC CIRRHOSIS

A. ROSENBERG, E. POP, A. BOZAC and O. BIRZU

In connection with the pathogenesis of cholestatic cirrhosis, the acellular character of fibrosis, the compensatory inhibition of bile secretion, and the secretion occurring at the time of chronic cholestasis still await elucidation.

Subtotal ligation of the common bile duct was performed and maintained for 9 months in nine dogs; 25 liver biopsy specimens were analysed during this time. The examinations extended to the manifestations of sclerosis (staining with van Gieson's reticulin fibres, mucopolysaccharides), as also to parenchymal changes by the determination of glycogen, fat, phospholipids, protein and nucleic acids. Of hepatic enzymes, succinodehydrogenase, alkaline phosphatase, adenosine triphosphatase and aldolase were studied. The observed morphological changes were in harmony with literary data; the area of the periportal biliary apoplexy was gradually occupied by acellular portal sclerosis, and the residual hepatic cells showed the symptoms of diffuse "clarification" (HIYEDA, KENTARO) or "clear swelling" (klare Schwellung, CRĂCIUN).

The clarification ("Aufhellung") of the liver cells is accompanied by a gradual decrease in the amount of protein and the RNA in the cytoplasm, without concomitant fatty degeneration. The behaviour of glycogen is varying, while regular granules appear in the Kupffer cells adjacent to the "clarified" liver cells; quantitative histochemical analysis showed these granules to be of ribonucleo-phospholipid nature. They presumably derive from the ergastoplasmic structures of the "clarified" liver cells. The activity of succinodehydrogenase diminishes considerably, that of the adenosine triphosphatase less markedly in the liver cells manifesting

“clear swelling”, while the alkaline phosphatase reaction remains positive. Complete lack of granulative elements, marked congestion and phasic changes in the mucopolysaccharides are characteristic features of cellular portal sclerosis. In contrast to granulative sclerosis, a decrease in cellular respiration and a complete lack of alkaline phosphatase has been observed.

The present investigations have shown hypoxia to be an important factor in the pathogenesis and the biochemical properties of cholestatic cirrhosis.

The question arises, whether one has to regard “clear swelling” as a phenomenon of simple degeneration or whether it is a morphological manifestation of parenchymal adaptation to hypoxia.

Reduced cellular respiration and the behaviour of adenosine triphosphatase directed attention to anaerobic glycolysis, and this is the more so as a shift of aerobic towards anaerobic glycolysis is common in tumours, regeneration, etc.

Aldolase activity in hepatic tissue showing “clear swelling” is twice that in normal tissue.

The present investigations have led to the conclusion that, in experimental chronic cholestasis the parenchyma plays a decisive role and responds to hypoxia with increased glycolysis presumably in the form of a reversed Pasteur effect.

## НОВЫЕ ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

А. РОЗЕНБЕРГ, Э. ПОП, А. БОЗАК и О. БИРЗУ

Гистогенетический механизм возникновения холестатического цирроза и в наши дни представляет собой весьма важную проблему, в частности в отношении бесклеточного характера фиброза, компенсационного торможения секреции желчи и выделения желчи во время хронического холестаза. Авторы у 9 собак наложили на общий желчный проток субтотальную лигатуру сохраняемую в течение 9 месяцев, и в 25 случаях проводили исследование с биопсией печени. Были изучены характерные черты склероза [окрашивание по Ван Гисзону, ретикулярные волокна, мукополисахариды], а также изменения паренхимы, при помощи определения гликогена, жира, фосфолипидов, белков и нуклеиновых кислот. Из ферментов печени они исследовали сукцинодегидрогеназу, щелочную фосфатазу, АТФ-азу и альдолазу. Морфологические изменения во всех отношениях соответствуют литературным данным: область перипортальной билиарной апоплексии постепенно занимается бесклеточным портальным склерозом; на остаточных печеночных клетках наблюдается известное из литературы изменение диффузного просветления («Clarificatio») (Хуэда, Кентаро) или «светлого набухания» (Крачлун). Авторы сообщают следующие новые данные:

Просветление («Aufhellung») печеночных клеток сопровождается постепенным уменьшением содержания белков и РНК в цитоплазме, без жировой дегенерации. Содержание гликогена различное, а в клетках Купффера, смежных с «просветившимися» печеночными клетками, регулярно появляются зернышки, которые на основании количественных гистохимических исследований, по-видимому, имеют природу рибонуклеофосфолипидов. По всей вероятности они происходят из эргастоплазматических структур «просветившихся» печеночных клеток. В печеночных клетках, показывающих «светлое набухание», сукцинодегидразная активность резко снижается, слабо уменьшается активность АТФ-азы и постоянно наблюдается отрицательная реакция щелочной фосфатазы. Для клеточного, портального некроза характерны: полное отсутствие грануляционных элементов, значительный стаз и фазовые изменения мукополисахаридов. В противоположность грануляционному склерозу, устанавливаются снижение дыхания клеток и полное отсутствие щелочной фосфатазы.

На основании результатов исследований, в возникновении и биохимических свойствах холестатического цирроза, по-видимому, гипоксия играет важную роль.

Выдвигается проблема: представляет ли собой «светлое набухание» обычное дегенеративное явление, или же является оно морфологическим отражением адаптационного процесса паренхимы, созданным условиями гипоксии?

Уменьшение дыхания клеток и постоянное накопление энергии (АТФ-азы) обратили внимание авторов на анаэробный гликолиз, тем более, что сдвиг аэробного гликолиза в сторону анаэробного — это известное в патологии явление [опухоль, регенерация и т. д.).

Относительно альдолазы, в кусках печеночной ткани при «светлом набухании» обнаруживается вдвое повышенная — по сравнению с нормой — ферментативная активность.

Авторы пришли к заключению, что при условиях гипоксии, наблюдаемых при изменениях печени в ходе экспериментального хронического холестаза, решающую роль играет паренхима, реагирующая в виде обратного пастеровского эффекта, повышением гликолиза.

Dr. A. ROSENBERG	}	Cluj, Str. Mikó 3. Rumänien
Dr. E. POP		
Dr. A. BOZAC		
Dr. O. BIRZU		