

Aus dem Institut für Histologie (Vorstand: Prof. Dr. C. ZAWISCH) und dem Institut für gerichtliche Medizin (Vorstand: Prof. Dr. A. WERKGARTNER) der Universität Graz

Leberveränderungen bei tödlichem anaphylaktischen Schock

Von

W. LIPP und W. MARESCH

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Dezember 1958)

I. Makroskopischer Teil (W. MARESCH)

Die Diagnose „Tod im anaphylaktischen Schock“ bereitet dem Obduzenten insofern erhebliche Schwierigkeiten, als die morphologischen Veränderungen, die durch allergische Reaktionen hervorgerufen werden, im allgemeinen sehr verschiedenartig sind. Es kommen nämlich so gut wie alle Formen der Entzündung auch bei der allergisch-hyperergischen vor (LETTERER 1956), wobei die Veränderungen naturgemäß um so geringfügiger sind, je rascher der Ablauf des Ereignisses erfolgt. Dennoch soll auch der Morphologe nicht resignieren, denn unter Berücksichtigung des charakteristischen Ablaufes werden auch an sich geringfügige Gewebsveränderungen in ihrer Gesamtheit einen Hinweis auf den allergischen Charakter ergeben. Diese von KLINGE und FASSBENDER (1957) betonte Ansicht drängt sich einem bei der Untersuchung einschlägiger Fälle auf, da die Gleichförmigkeit schon des makroskopischen Bildes nicht zu übersehen ist. Im Vordergrund stehen dabei Veränderungen, die nur im Sinne einer allgemeinen Permeabilitätsstörung gedeutet werden können, derart, daß einerseits die Parenchyme der inneren Organe, besonders Gehirn, Leber und Nieren ausgesprochene Ödembildung zeigen, während Unterhautzellgewebe und Muskulatur auffällig trocken sind. Eine damit verbundene Eindickung des Blutes ist ebenfalls unverkennbar. Diese unsere Beobachtungen stimmen also mit der herrschenden Meinung überein, daß bei akuten allergischen Prozessen Ödembildung fast nie fehlt (KLINGE und FASSBENDER 1957). Sie erscheint auch nicht weiter erstaunlich, wenn man bedenkt, daß bei dem Reaktionsgeschehen zwischen Antigenen und Antikörper Stoffe entstehen, die unter anderem die Fähigkeit haben, die Capillardurchlässigkeit zu steigern (LETTERER 1956), aber, wie wir im folgenden zeigen wollen, offensichtlich auch die Zellmembranen durchlässig machen.

Das gleichförmige Bild einer Permeabilitätsstörung findet sich in allen unseren Fällen, obwohl die Ursachen für den anaphylaktischen Schock verschieden waren. Während unsere beiden ersten Fälle durch

die klassische Ursache des anaphylaktischen Schocks, nämlich durch parenterale Zufuhr artfremden Eiweißes bewirkt wurden, ist der Schock im Falle III durch Transfusion bakterienhaltigen Plasmas eingetreten.

Übersichtstabelle

Fall	Schockursache	Dauer	Todesursache	Serologische Untersuchungen
I	Primäre Serum-anaphylaxie Tetanus-Antitoxin (Pferd)	15—20min	Anaphylaktischer Schock	Klingenbergische Präcipitations-Reaktion +++ positiv, spezifisches Anti-Pferdeserum
II	Primäre Serum-anaphylaxie Tetanus-Antitoxin (Pferd)	30—40min	Anaphylaktischer Schock	Klingenbergische Präcipitations-Reaktion negativ
III	Erworbene Anaphylaxie, bakteriell verunreinigte Plasmakonserven (Chromobact. typhi flavum)	8 Std	Protrahierter anaphylaktischer Schock	Uhlenhutsche Präcipitations-Reaktion +— (schwache Reaktion) Klingenbergische Präcipitations-Reaktion +++ positiv

Der direkte Nachweis einer Antigen-Antikörper-Reaktion gelang somit durch spezifische Präcipitation nach der Klingenbergischen Methode gegen Pferdeeiweiß im Fall I, versagte aber im Fall II, was sich durch eine in vivo-Absorption der vorhandenen Antikörper durch die relativ hohe Antigenmenge und dem von WEIL (1914) beobachteten Verschwinden der Antikörper aus dem Blut im Höhepunkt des anaphylaktischen Schocks zwanglos erklären ließ (KLINGENBERG und MARESCH 1958).

Im Fall III scheint sich die Anaphylaxie durch eine Paratyphuserkrankung entwickelt zu haben, da die Paratyphusantikörper mit den aus dem Plasma gezüchteten Keimen eine Bakterienagglutination ergaben, die wir als gekreuzte Antigen-Antikörper-Reaktion (GRABAR 1957) gedeutet haben. (Nähere Erklärung dieses Schockmechanismus s. MARESCH und MÖSE 1958).

Besprechung der Fälle

Fall I. Das 3½ Jahre alte Kind U.M. war am 12. 6. 57 um etwa 18³⁰ Uhr auf der Straße gestürzt und hatte sich geringfügige Hautabschürfungen zugezogen. Da die Verletzung stark mit Erde verschmutzt war, wurden in einem nahen Krankenhaus um 19²⁰ Uhr 1/3 Ampulle TAT subcutan injiziert. Um 19³⁵ Uhr kam die Begleiterin mit dem Kind auf dem Arm zurück und berichtete, daß dieses zuerst

über Stechen im Hals und Brechreiz geklagt hätte, gleich darauf blau geworden sei und das Bewußtsein verloren habe. Bei der neuerlichen Aufnahme war das Kind cyanotisch und reflexlos. Es wurde sofort in den Operationssaal gebracht, wo künstliche Atmung mit Sauerstoffgabe durchgeführt wurde. Außerdem wurden Lobelin, Effortil, Dibendrin und Calcium injiziert. Tracheotomie, Sauerstoffdirektbeatmung, intrakardiale Adrenalininjektion. Eröffnung der linken Brusthöhle mit manueller Herzmassage konnten das Leben des Kindes nicht retten.

Auszug aus dem Obduktionsbefund Nr. 524/57 (Obduktion 14 Std nach dem Tode). Über der linken Kniescheibe ganz oberflächliche, kratzerartige knapp 3×3 cm große Hautabschürfung. Reichlicher Austritt hellroten schaumigen Blutes aus Mund und Nase. Starke Blutfülle der harten und weichen Hirnhäute, völlige Abplattung der Hirnwindungen. Die Hirnrinde auf der Schnittfläche eigentümlich glasig, blaßgraurosa, die Stammkerne eher blaß, braungelblich, etwas scheckig. Das Hirngewebe blutreich, feucht glänzend, doch eher klebrig. Auffallende Trockenheit des Unterhautzellgewebes und der Muskulatur an Hals und Brust. Linke Lunge zusammengesunken, rechte Lunge akut gebläht, teils blaurosa, teils ausgesprochen blaß, gelbrosa, am Schnitt blaßrosa, eher trocken. Ganz geringfügige Blutaspiration. Herz: keine Luftembolie, rechte Kammer deutlich ausgeweitet, Epikard wie gequollen, weißlich getrübt, ganz zarte subendokardiale Ecchymosen. Milz am Schnitt blaß graurot, blutarm. Leber: dem Alter entsprechend groß, eher etwas kleiner, mit scharfen Rändern. Die Kapsel zart, jedoch merklich weißlich gequollen. Auf der Schnittfläche das Lebergewebe braunrot, mit eher etwas herabgesetztem Blutgehalt, aber sehr stark vermehrten feuchten Glanz. Von der Schnittfläche fließt wenig Blut, aber reichlich gelblich klarer Saft ab. Die Läppchenzeichnung ist etwas verwaschen und das Läppchenzentrum ange-deutet blasser.

Andere Organe ohne auffälligen Befund.

Fall II. Am 28. 6. 57 gegen 19 Uhr verletzte sich das nicht ganz 6jährige Mädchen L.R. durch einen rostigen Stacheldraht am linken Oberarm. Es erhielt am 29. 6. 57 nach 12 Uhr 2 cm³ Tetanusantitoxin in die linke Gesäßhälfte. Die Mutter ging gleich danach mit dem Kind weg, kam jedoch nach wenigen Minuten, das Kind tragend, wieder zurück. Dieses war bereits blaßbläulich verfärbt und atmete schwer. Es versuchte ab und zu zu husten, wobei schaumiger Schleim aus dem Mund trat. Anfangs war die Herztätigkeit noch gut, die Atmung aber schon unregelmäßig und bald traten Krämpfe auf. Der Arzt machte künstliche Atmung, Herzmassage und injizierte 0,5 cm³ Suprarenin und 5 cm³ Calcium worauf leichte Besserung eingetreten sein soll. Das Kind wurde noch mit dem Rettungsauto in das Spital gebracht, jedoch waren beim Eintreffen der Rettung nur mehr alle paar Sekunden Herzschläge feststellen.

Auszug aus dem Obduktionsbefund Nr. 599/57 (Obduktion 22 Std nach dem Tode). Am linken Oberarm 3 kratzerartige 13, 16 und 18 mm lange, parallele, ganz oberflächliche Hautverletzungen. An der Injektionsstelle der linken Gesäßbacke bei genauester schichtweiser Präparation keinerlei Blutung vorhanden. Austritt von weißlich-gelbem wäßrigen Schleim aus der Nase. Harte und weiche Hirnhäute sehr blutreich. Sehr starke Abplattung der Hirnwindungen. Am Schnitt Hirnrinde und Stammkerne blaurot. Hirngewebe eigentümlich glasig gequollen und weich, dabei feucht und klebrig, eher blutarm. Beide Lungen stark gebläht, blaßrosa, subpleurale Blutungen, am Schnitt das Lungengewebe trocken, ziemlich blutreich. In den Luftröhrenästen gelblich-weißlicher Schleim. Herz: keine Luftembolie, subepikardiale Blutungen, Ausweitung der rechten Kammer, weißliche Quellung des Endokards, Milz: schlaff, blutarm. Nieren: am Schnitt braunrot, stark feucht glänzend, Gewebe blutreich, eher schlaff. Leber: dem Alter

entsprechend groß, Leberrand etwas stumpf. Kapsel eigentümlich glasig gequollen. Auf der Schnittfläche das Lebergewebe braunblaurot, ziemlich blutreich. Der linke Leberlappen etwas blässer als der rechte, Lebergewebe sehr stark feucht glänzend. Von der Schnittfläche rinnt sehr wenig Blut, jedoch sehr reichlich gelblicher, leicht viscöser klarer Saft ab, der sich auch reichlich aus dem Lebergewebe auspressen läßt. Die Läppchenzeichnung ist etwas verwaschen, das Läppchenzentrum merklich blässer und leicht graugelblich gefärbt.

Übrige Organe ohne auffälligen Befund.

Fall III. Der 12jährige Knabe K. R., der am 23. 9. 57 mit einer Paratyphuserkrankung ins Spital eingewiesen worden war, erhielt am 30. 9. 57 um 9 Uhr 100 cm³ Plasma aus einer Konserve (guppengleiches Plasma der Blutgruppe B, Rh-pos.). Nachdem die Übertragung anfangs gut vertragen wurde, kam es um 9⁴⁵ Uhr zum Auftreten von Schüttelfrost, oberflächlicher, beschleunigter Atmung, Cyanose der Lippen und Acren und zu kolikartigen Bauchschmerzen mit heftigen Durchfällen und zum Kreislaufkollaps. Der Blutdruck, der am Beginn des Kollapses 90/40 gemessen wurde, sank bis 11 Uhr auf kaum meßbare Werte ab. Trotz sofortiger Gabe von Kreislaufmitteln, Phenergan, Cortison, schließlich auch Strophantin, Laevosan, Vitamin C und Effortil konnte keine Besserung erzielt werden. Gegen 14 Uhr trat zwar Besserung der Cyanose ein, doch blieb der Blutdruck kaum meßbar. Dauernd gingen dünnflüssig bis wäßrige Stühle ab. Ab 15 Uhr setzte ständige Verschlechterung des Zustandes ein und um 16⁵⁵ Uhr trat nach plötzlichem Schweißausbruch und unter Entleerung von massenhaft bräunlich schleimig-wäßriger Flüssigkeit aus Mund und Nase der Tod ein. Die klinische Diagnose lautete: Anaphylaktischer Schock nach Plasmaübertragung.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll Nr. 989/57 (Obduktion 40 Std nach dem Tode, Aufbewahrung in der Kühlanlage). Auffallende Blässe des Gesichtes. Reichlicher Austritt von graubräunlicher, schleimig-wäßriger Flüssigkeit aus Mund und Nase. Weiche Schädeldecken, Unterhautzellgewebe und Muskulatur ausgesprochen trocken. Hirnwindungen völlig abgeplattet. Hirngewebe allgemein auffallend pastös, glasig, weich und klebrig, glänzend und vorquellend. Rinde und Stammkerne blaß, braunrosa bis graurosa, glasig geschwollen. Hirnkammern wie capillare Spalten. Starke akute Lungenblähung, Lungen auf der Schnittfläche hellrot bis etwas dunkler rot, mäßig feucht, Lungenspitze auffallend blaß gelbrosa. Zahlreiche unregelmäßig begrenzte, dunkel bis schwarze Bezirke. Herzfell glasig geschwollen. Geringe Dilatation der rechten Kammer. Endokardverquellung. Herzmuskel blaß braunrot, trocken. Milz stark vergrößert, 340 g. Am Schnitt dunkel schwarzrot. Nieren braunrot, glatte Oberfläche. Auf der Schnittfläche die Rinde vorquellend blaß, braunrot. Markkegel etwas dunkler. Nierengewebe eigentümlich teigig, blutarm, feucht, leicht glasig. Magenschleimhaut blaß gelbrosa, glasig gequollen mit reichlich zähem Schleim bedeckt. Dünndarm in den oberen Abschnitten ausgeweitet, mit schwappendem, dünnflüssigem, graugelblichem mit reichlich gelblich-weißen Flocken untermischtem Inhalt gefüllt. Schleimhaut besonders in den unteren Abschnitten merklich gerötet, geschwollen, mit vereinzelt graurötlichen linsgroßen Geschwüren. Dickdarm auffallend eng, nur im aufsteigenden Teil mit dünnflüssigem Inhalt erfüllt. Gekröselymphknoten merklich vergrößert. Das Blut in den Darm- und Gekröseblutgefäßen deutlich eingedickt. Das Gewebe des Gekröses auffallend trocken. Leber: entsprechend groß. Die Leberkapsel deutlich weißlich gequollen. Leberrand scharf. Auf der Schnittfläche das Lebergewebe braunrot, eher blaß und blutarm, sehr stark feucht glänzend. Es rinnt sehr reichlich klarer, leicht gelblicher, etwas viscöser Saft ab. Die Läppchenzeichnung ist merklich verwaschen, das Läppchenzentrum eigentümlich grau-weißlich.

Besprechung der makroskopischen Befunde

Das makroskopische Bild bietet also immerhin genügend Hinweise um die klinisch meist eindeutige Diagnose „anaphylaktischer Schock“ zu stützen. Besonders auffallend sind hierbei die Veränderungen des Gehirns, welches ein eigentümlich teigiges Ödem aufweist, und an der Leber. Wenn wir uns nun ausschließlich den Leberveränderungen zuwenden, so deshalb, weil an der Leber die Folgen von Permeabilitätsstörungen besonders deutlich hervortreten. Außerdem ist seit langem bekannt, daß die Leber beim Schocktod des Hundes eine ausschlaggebende Rolle spielt (GERLACH 1930). Bei diesem Tier findet sich die Leber und das Pfortadergebiet im anaphylaktischen Schock mit Blut überfüllt, wobei es, bedingt durch einen muskulären Sperrmechanismus im Bereiche der Vena hepatica, zu einer ausgesprochenen Volumszunahme der Leber kommt (MAUTNER und PICK 1915). Diese für Fleischfresser charakteristische, bei Pflanzenfressern jedoch fehlende Blutfülle der Leber, in der nach WEIL (1917) 60% des außerhalb der Leber strömenden Blutes anzutreffen sein sollen, finden wir in unseren Fällen nicht. Es besteht vielmehr weder eine merkliche Größenzunahme noch eine Zunahme des Blutgehaltes. Der Blutgehalt ist im Gegenteil eher vermindert. Nicht zu übersehen ist aber der ausgesprochene Saftreichtum des Lebergewebes, welcher sich schon äußerlich an der meist recht erheblichen Quellung der Leberkapsel zeigt. Im Lebergewebe selbst nimmt dieser Saftreichtum dann hohe Grade an, was sich nicht nur im auffallend feuchten Glanz der Schnittfläche, sondern besonders in dem starken Abfließen von „Lebersaft“ manifestiert. Dieser Saft dürfte dadurch entstehen, daß im anaphylaktischen Schock eine Änderung der Kreislaufverhältnisse und gleichzeitig eine verstärkte Durchlässigkeit der Gefäßwände eintritt, so daß vermehrt Blutflüssigkeit ins Gewebe austritt, woraus sich auch die stets vorhandene Bluteindickung erklären ließe. Die besondere Stellung der Leber im Kreislauf dürfte zusätzlich bewirken, daß der Durchtritt von Blut- und Gewebsflüssigkeit an ihr stärker zur Auswirkung kommt als in den anderen Organen. Der reichlich aus dem Lebergewebe austretende Saft müßte demnach aus Gewebsflüssigkeit (Leberlympe) bestehen, der in vermehrtem Ausmaß Anteile der Blutflüssigkeit beigemengt sind. Es würde sich hierbei um eine im Schock auftretende Verstärkung eines physiologischen Vorganges handeln, denn im Gegensatz zu EPPINGER (1949) wissen wir durch die Untersuchungen von RATZENHOFER u. Mitarb. (1952, 1954, 1958), daß die Gewebsflüssigkeit z. B. im Bindegewebe eine dem Blutplasma weitgehend gleichende Proteinzusammensetzung aufweist und offensichtlich aus diesem stammt. Da aber nach EPPINGER (1949) im anaphylaktischen Schock auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Grenzschicht der Parenchymzellen besteht, dürfte sich zu dieser

vermehrten extracellulären Gewebsflüssigkeit auch noch Flüssigkeit aus den Leberzellen selbst hinzumischen. Der Lebersaft wäre somit eine Mischung intra- und extracellulärer Gewebsflüssigkeit.

Wie weit diese aus den makroskopischen Befunden gewonnene Annahme mit den histologischen Untersuchungsergebnissen übereinstimmen, soll nachstehender Absatz zeigen.

II. Mikroskopischer Teil (W. LIPP)

Die besondere Stellung der Leber im allergischen Geschehen ist seit langem bekannt. Aus den Untersuchungen zahlreicher Autoren geht hervor, daß sie im Verlaufe einer anaphylaktischen Reaktion des Gesamtkörpers aktiv an der Entwicklung des Schocks beteiligt ist, gleichzeitig aber auch passiv durch den Schockablauf funktionelle und morphologische Veränderungen erleidet. Während für das Versuchstier die Formveränderungen bei experimentellen anaphylaktischen Zuständen gut bekannt sind, liegen über die Reaktionsweise der menschlichen Leber während der akut oder subakut tödlich verlaufenden Anaphylaxie noch relativ wenig Befunde vor (KLINGE 1944, RÖSSLE 1957). Dies dürfte es berechtigt erscheinen lassen, auf die histologisch erkennbaren Leberveränderungen der im ersten Abschnitt geschilderten Fälle näher einzugehen.

Alle Organe wurden in Formol 1:4 fixiert und teils als Paraffin-, teils als Gefrierschnitte weiterbehandelt. Die angeführten histochemischen Reaktionen und Färbungen wurden nach LIPP (1954) durchgeführt.

Befunde

Fall I, U. M., 3½ Jahre altes Mädchen, primäre Serumanaphylaxie, Schockdauer: 15—20 min. Die Läppchenstruktur der Leber ist etwas verwischt. Die radiäre Anordnung der Leberzellamellen (ELIAS 1949) um die Vv. centrales ist erhalten. Die Leberzellen sind vergrößert und engen dadurch die Sinusoide mehr oder weniger ein. Der Zusammenhang der Leberepithelien ist im allgemeinen gewahrt.

In den periportalen Feldern sind die größeren Zweige der A. hepatica blutartig und, wenn überhaupt, nur mäßig verengt. Ihre kleinen und kleinsten Verzweigungen sind dagegen stark bis völlig kontrahiert und dann blutleer. Die Vv. interlobuläres sind weit und gut mit Blut gefüllt. In ihrem Inhalt finden sich stellenweise auch einzelne Leberepithelien zwischen den Blutzellen (Abb. 1, Pfeile).

Die feinsten, in die Leberläppchen hineinführenden Äste der Vv. interlobuläres (Einlaßvenolen; ELIAS 1949) sind, soweit dies in einem nicht injizierten Präparat überhaupt feststellbar ist, zu einem großen Teil bis zum Verschuß kontrahiert. Vereinzelt Einlaßvenolen erscheinen mäßig weit und enthalten nur eine durch Formol in krümeliger Form fixierte und mit Eisenhämatoxylin gut färbbare Masse, jedoch kaum Erythrocyten. Wo Einlaßvenolen von kleinen Vv. interlobuläres abzweigen, kann diese krümelige Substanz auch noch in das Lumen der letzteren pilzartig hineinreichen.

Im Bindegewebe der größeren periportalen Felder liegen einzelne Mastzellen. Die Leberzellen sind hell, „pflanzenzellähnlich“ und erscheinen besonders nahe den Läppchenzentren sehr durchsichtig, fast wie leer (Abb. 2a). In der Umgebung der periportalen Felder sind die Kerne dieser Zellen zu einem großen Teil zu kugeligen, manchmal auch zu einseitig eingedellten Blasen umgewandelt, deren Inhalt unterschiedliche Struktur und Basophilie zeigt (Abb. 3a). In manchen Fällen ist nach Färbung mit gepuffertem Methylenblau, Toluidinblau oder auch Hämalaun innerhalb einer kräftig verdickten Kernmembran nur eine annähernd homogene und zart basophile Substanz zu sehen. Von den Innenstrukturen normaler

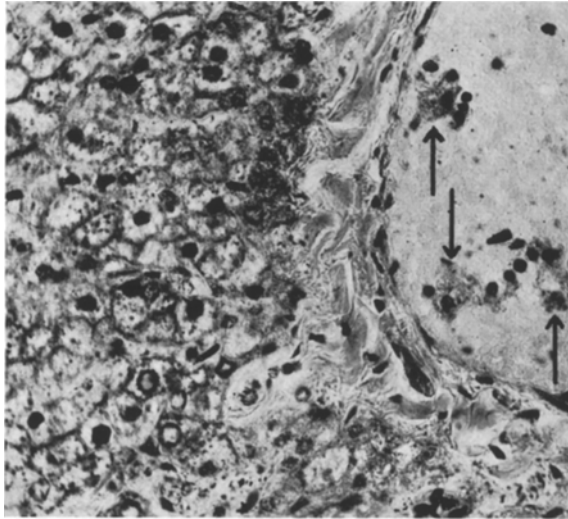


Abb. 1. Fall I, Teil eines periportalen Feldes mit anschließendem Läppchengebiet. Leberzellen (Pfeile) in einer V. interlobularis. HEIDENHAIN'S Eisenhämatoxylin, M = 330:1

Leberzellkerne ist in diesen Fällen anscheinend nur der Nucleolus (in Ein- oder Mehrzahl) erhalten und schmiegt sich etwas abgeplattet der Innenfläche der Kernmembran dicht an (wie z. B. in Abb. 3a, links unten). In anderen Fällen ist der Kerninhalt stärker basophil und läßt Chromatinstrukturen verschwommen und schattenhaft noch erkennen. Die Zellkernveränderungen werden gegen die Läppchenzentren weniger auffällig und die Zahl normaler Kerne nimmt relativ zu. In diesen Lobulusgebieten enthalten manche Zellkerne jedoch 1—2 Vakuolen unterschiedlicher Größe mit einem mehr oder weniger homogenen Inhalt. Diese Vakuolen können manchmal die Kernkontur ausbuchten (Abb. 3b). Andere Zellkerne sind eingedellt (Abb. 3c) oder zeigen zerknittertes Aussehen (Abb. 3d). Die Färbbarkeit einzelner dieser geschädigter Kerne ist nur noch gering. In manchen Leberepithelien scheint der Zellkern überhaupt zu fehlen.

Der Ribonukleoprotein(RNP)-Gehalt der Leberzellen ist gering und nimmt in zentrolobulärer Richtung ab. In den peripheren Läppchengebieten sind die RNP-Schollen annähernd gleichmäßig innerhalb der einzelnen Leberzelle verteilt. Sie finden sich dagegen nur in den Randpartien der zentraler gelegenen Epithelien.

Das Leberparenchym enthält reichlich Glykogen in unterschiedlicher Verteilung: in vielen Läppchen ist der Glykogengehalt im ganzen Lobulusquerschnitt annähernd gleich, in manchen Läppchen ist er dagegen peripher, in einzelnen anderen indessen

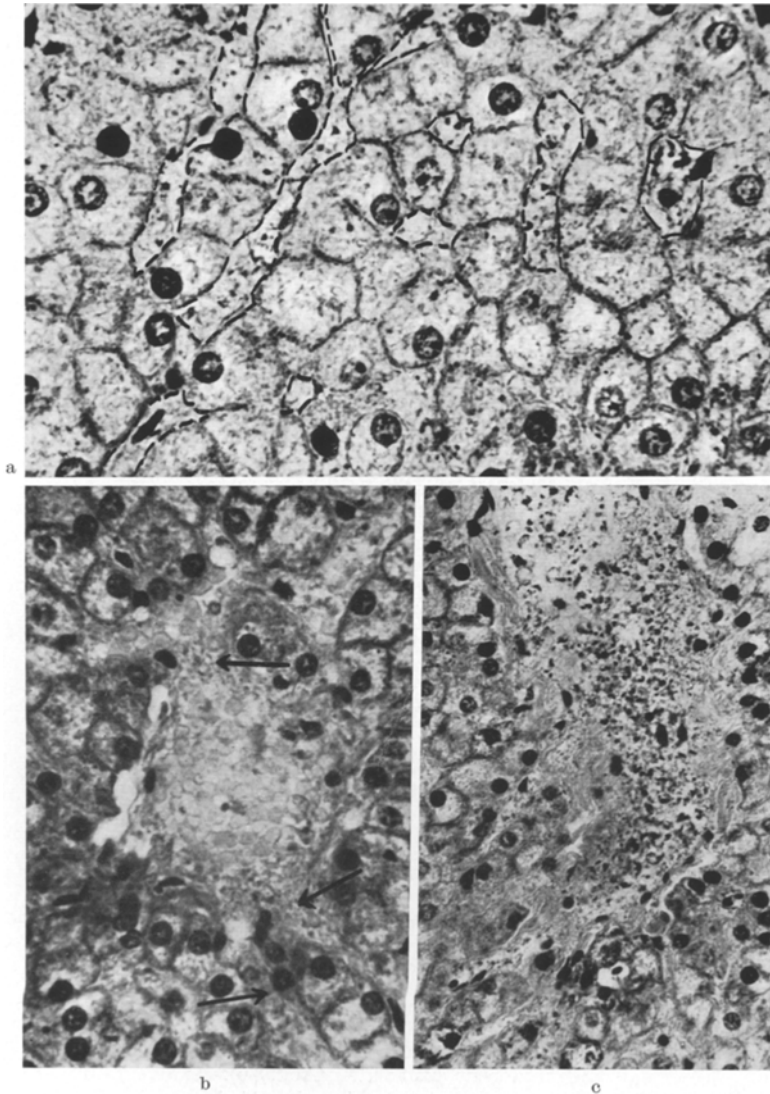


Abb. 2a—c. Fall I. a Mittlere Läppchenzone. Die Kontur einiger Sinusoide ist umrissen „Leere“ Leberzellen, griesig-krümelige Substanz in den Sinusoiden. HEIDENHAIN'S Eisenhämatoxylin, M = 610:1. b V. centralis. Die Pfeile weisen auf die griesig-krümelige Substanz. H-E, M = 500:1. c V. sublobularis. Im Lumen griesig-krümelige Substanz zwischen den Blutzellen. HEIDENHAIN'S Eisenhämatoxylin, M = 330:1

zentral vermindert. Das Glykogen ist in glykogenreichen Gebieten in Form grober Schollen und Körner, sonst jedoch feingranulär in das Protoplasma der Leberzellen eingelagert. Es findet sich außerdem in Gestalt einzelner grober Tropfen

oder auch diffus verteilt als Inhalt vieler blasig umgewandelter Leberzellkerne. Es fehlt in jenen Kernen, die nur Vacuolen enthalten.

Die Leberzellen sind fettfrei; nach Sudanschwarz-B-Färbung blaßgrau tingiert.

Die Sinusoide sind zum größten Teil sehr eng (Abb. 2a). Sie enthalten eine krümelige Substanz, die schon als Inhalt der Einlaßvenolen beschrieben wurde, vereinzelte Erythrocyten und in etwas größerer Anzahl Leuko- wie Lymphocyten, davon etwa 6% Eosinophile. Nur in wenigen Sinusoiden sind dann und wann

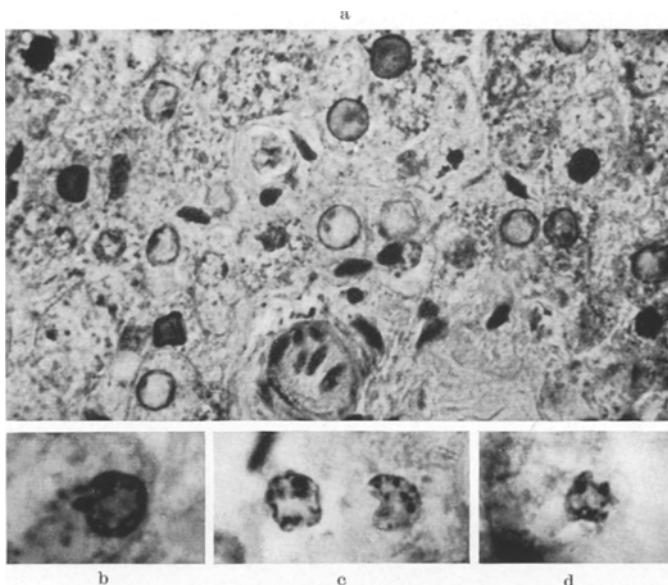


Abb. 3a—d. Fall I, Zellkernveränderungen. a Blasig veränderte Leberzellkerne in der Umgebung eines periportalen Feldes. HEIDENHAIN'S Eisenhämatoxylin, M = 610:1. b—d Kernveränderungen in mittleren und zentralen Läppchenzonen. H-E, M = 1300:1. b H-E, c und d HEIDENHAIN'S Eisenhämatoxylin

reichlicher rote Blutkörperchen zu finden. In allen Sinusoiden lassen sich indessen mit der Bauerschen Polysaccharid-Reaktion reichlich Glykogengranula nachweisen.

Die Wandung der Sinusoide liegt den Leberzellen im allgemeinen dicht an. Ein Teil der Kupfferschen Sternzellen ist gequollen und enthält dann eher locker strukturierte Kerne. Einzelne andere Sternzellen besitzen einen stark vacuolisierten Zelleib und können von den Leberepithelien auch etwas abgehoben sein. Der Kern solcher Formen ist meist pyknotisch und kann von fett- und glykogenfreien Protoplasmavakuolen eingedellt werden. Abb. 5 zeigt eine solche Sternzelle aus dem Fall II.

Es sind keine Anzeichen für eine gesteigerte Phagocytose oder für eine vermehrte Ablösung der Sternzellen aus dem Endothelverband zu erkennen. Das Gitterfasergerüst der Sinusoide erscheint ohne Veränderungen.

Viele der farblosen Blutzellen in den Sinusoiden lassen Anzeichen nekrotischer Schädigungen erkennen. Die Abb. 4a—4d zeigen verschiedene Stadien der Auflösung neutrophiler Leukocyten in den Lebersinusoiden. (Die Beispiele sind aus den Fällen I und II zusammengestellt.) Im Verlaufe dieser Leukolyse werden die

Leukocytenkerne entweder pyknotisch und nehmen zum Teil bizzarre, wie aus einzelnen Tropfen zusammengesetzte Formen an. In anderen Fällen werden die Kernsegmente zu schlierenähnlichen unscharf begrenzten Gebilden. Gleichlaufend mit diesen Chromatinveränderungen wird der Protoplasmasaum der Neutrophilen immer schmaler. Als letztes, histologisch noch faßbares Stadium dieser Leukolyse findet man schließlich einige granuläre Chromatinreste, deren Lagerung die ehemalige Leukocytenform gerade noch erkennen läßt (Abb. 4d).

Die Auflösung der eosinophilen Leukocyten dürfte ähnlich wie die Nekrobiose der neutrophilen ablaufen und scheint gelegentlich über ein Stadium partieller Degranulation des Protoplasmas zu führen (Abb. 4f und g). Die Lymphocyten (Abb. 4h) zeigen ebenfalls häufig verformte, pyknotische Zellkerne, sowie ein deutlich vacuolisiertes Protoplasma.

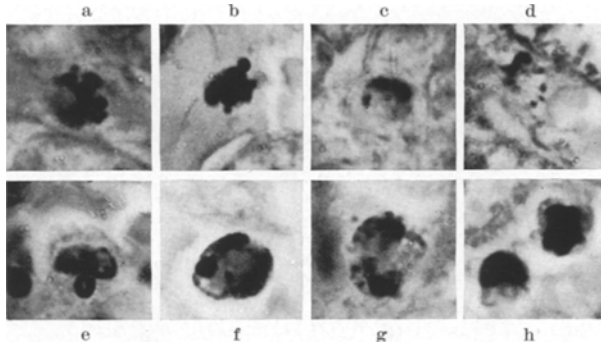


Abb. 4a—h. Nekrobiose der farblosen Blutzellen, $M = 1300:1$. a Fall I, Neutrophiler, b Fall II, Neutrophiler; c Fall II Neutrophiler; d Fall II, vermutlich Neutrophiler; e Fall III, Neutrophiler mit hydropischen Kernsegmenten; f Fall I, Eosinophiler mit partieller Degranulation; g Fall I, Eosinophiler; h Fall II, Lymphocyten

Die Zentralvenen sind weit und mit Blut gefüllt. Ihre Wand ist stellenweise etwas gequollen. Wo Sinusoide in die Vv. centrales einmünden, kann der krümelige Inhalt der Sinusoide bis in das Lumen der Zentralvenen hineinreichen (Abb. 2b, Pfeile). Diese krümelige Substanz ist darüber hinaus noch bis in die Sammelvenen hinein zu verfolgen, wo sie manchmal mehr diffus dem Inhalt beigemischt ist (Abb. 2c), manchmal aber auch größere oder kleinere von Erythrocyten umgebene kugelige Ansammlungen bildet.

Im Inhalt der abführenden Lebervenen finden sich gelegentlich einzelne abgelöste Leberzellen und Endothelien, sowie stellenweise auch Glykogengranula.

Fall II, L. R., knapp 6 Jahre altes Mädchen, primäre Serumanaphylaxie, Schockdauer: 30—40 min. Die Läppchenstruktur ist nicht sehr deutlich, der Zusammenhang der Leberzellamellen ist gewahrt.

Die Leberzellen erscheinen etwas gequollen. Sie sind besonders in der Läppchenperipherie nicht ganz so hell und „pflanzenzellähnlich“ wie in Fall I, werden aber zentrolobulär deutlich durchsichtiger und „leerer“.

Viele Zellkerne enthalten eine größere oder auch ein bis drei kleinere, mit einem meist nur schwach basophilen Inhalt gefüllte Vakuolen, ähnlich wie sie in Abb. 6 (aus Fall III) dargestellt sind. Diese Vakuolen können die Nucleolen gegen die Kernmembran drängen. Eine Bevorzugung bestimmter Läppchenzonen ist nicht festzustellen. Die grobbläsig veränderten Leberzellkerne des Falles I fehlen.

Der RNP-Gehalt des Leberparenchyms ist etwas größer als in Fall I, jedoch geringer als normal. Die Zellen der Läppchenperipherie enthalten in ihrem Proto-

plasma relativ reichliche RNP-Schollen in annähernd gleichmäßiger Verteilung. In zentrolobulärer Richtung nehmen die Ribonucleoproteide stark ab. Die RNP-Schollen liegen in den zentralen Läppchenzonen mehr in den Randpartien der einzelnen Leberzellen oder sparen fleckenförmige Gebiete in den Zelleibern aus.

Das Leberparenchym enthält noch reichlich, jedoch weniger Glykogen als in Fall I. Die Peripherie der Leberläppchen ist allgemein deutlich entspeichert. In diesen Zonen enthalten nur noch einzelne Leberzellen feinkörniges Glykogen; die anderen zeigen nach der Bauerschen Polysaccharid-Reaktion eine schwache diffuse Rotfärbung des Zelleibes. Gegen die Läppchenmitte zu steigt der Glykogengehalt stark an. In diesen Zonen besitzen die Leberepithelien noch reichlich Glykogen in Form feiner bis mittelgrober Granula. Nur vereinzelt Zellen sind davon ausgenommen und enthalten diffus in ihrem Protoplasma gelöst, spärliches Glykogen. Die Zellkerne sind immer glykogenfrei.

Die Leberzellen sind fettfrei, nach Sudanschwarz-B-Färbung ist ihr Protoplasmaleib blaßgrau tingiert.

Die Sinusoide sind meist eng und beinhalten überwiegend Leuko- und Lymphocyten, Erythrocyten dagegen weniger zahlreich. Krümeliger Inhalt und Glykogentropfen sind in quantitativ geringerem Ausmaß als bei Fall I festzustellen. Viele farblose Blutzellen lassen wieder deutliche Anzeichen der Nekrose und Auflösung erkennen (Abb. 4 b—d).

Die Gitterfasern in der Wand der Sinusoide liegen den Leberzellen im allgemeinen dicht an. Ein Teil der Kupfferschen Sternzellen ist gequollen und zeigt im Protoplasma feinere oder gröbere fett- und glykogenfreie Vacuolen. Manche dieser Sternzellen sind gleichzeitig mehr oder weniger abgehoben. Abb. 5 gibt dafür ein Beispiel.

Im übrigen ist das morphologische Bild dem des Falles I weitgehend ähnlich. Die Mastzellen dürften allerdings in den periportalten Feldern häufiger anzutreffen sein.

Fall III. K. R., 12 Jahre alter Knabe, erworbene Anaphylaxie. Schockdauer: 8 Std. Die Läppchenzeichnung ist undeutlich. Stellenweise findet sich geringgradige Dissoziation der Leberzellamellen.

In den periportalten Feldern ist das Endothel der mittelgroßen A. interlobulares stellenweise abgelöst, wobei die Intima mäßig gequollen sein kann. Alle Äste der A. hepatica bis zu den kleinsten Verzweigungen sind, wenn überhaupt, nur wenig kontrahiert und mäßig blutgefüllt. Die Vv. interlobulares sind ebenfalls relativ weit. Sie enthalten stellenweise nur Blutplasma.

Im Bindegewebe mancher periportalten Felder findet sich eine geringe histiofibröcytäre Zellvermehrung. Die Kerne der Bindegewebszellen können — ähnlich wie die Leberzellkerne — kleinere Vakuolen enthalten. Gelegentlich sind eosinophile und neutrophile Leukocyten (z.T. mit Anzeichen nekrobiotischer Abbauprozesse) anzutreffen. Mastzellen sind auffallend häufig.

Die Leberzellen sind kleiner als in den beiden ersten Fällen. Sie sind trüb und zeigen keine deutlichen Zellgrenzen (Abb. 6).

Die Kerne vieler Leberepithelien enthalten eine größere oder 1—2 kleinere Vakuolen, die mit einem oft nur schwach basophilen, gelegentlich auch ungefärbten, mehr oder minder homogenen Inhalt gefüllt sind. Die Pfeile in Abb. 6 weisen auf solche Zellkerne hin.

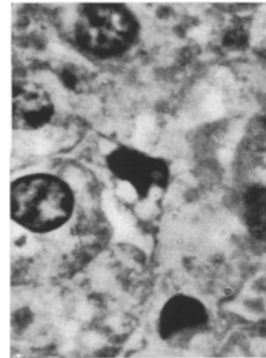


Abb. 5. Fall II, Vakuolierte und teilweise abgelöste Kupfersche Sternzelle. H-E, M = 1300:1

Der RNP-Gehalt der Leberzellen ist im Vergleich zu den Fällen I und II hoch, dürfte jedoch geringer als normal sein. Er nimmt von der Läppchenperipherie in zentrolobulärer Richtung ab. In den äußeren Bereichen der Läppchen füllen die RNP-Schollen den Leib der Leberzellen zur Gänze aus. In den zentraleren Läppchenzonen zeigen die Leberepithelien dagegen eine mehr diffuse Protoplasma-Basophilie. Zwischen dem RNP-Gehalt und der Vakuolisierung der Kerne scheint keine Beziehung zu bestehen.

Das Leberparenchym ist völlig glykogen- und fettfrei. Die Leberzellen sind nach Sudanschwarz-B-Färbung blaßgrau tingiert.

Die Sinusoide sind relativ weit und enthalten massenhaft Leukocyten, jedoch weniger Lymphocyten und Erythrocyten. Auch monocytäre Elemente sind nach-

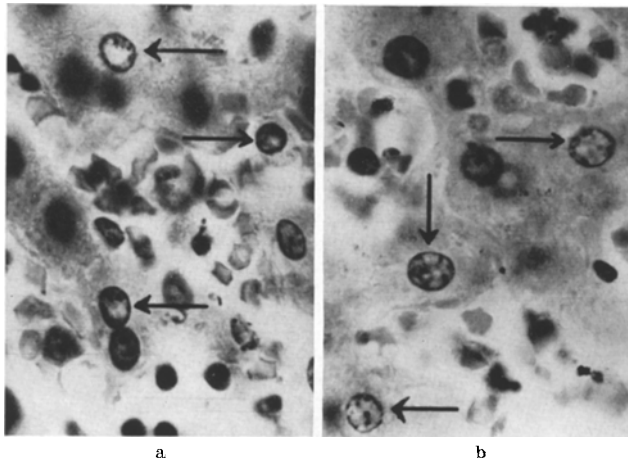


Abb. 6a u. b. Fall III, vakuolierte Leberzellkerne (Pfeile). H-E, M = 1050:1.
a Paraffinschnitt, b Gefrierschnitt

weisbar. Eine auffällige Eosinophilie fehlt. Viele der farblosen Blutzellen zeigen wieder Anzeichen der Nekrobiose und Auflösung. Im Gegensatz zum Verhalten der Leukocyten in Fall I und II (wo die Nekrobiose in der Regel von Kernpyknose begleitet war; s. Abb. 4a—d) blähen sich nun die Kernsegmente häufig auf und erscheinen teilweise vakuolisiert (Abb. 4c). Andere untergehende Leukocyten zeigen daneben aber auch pyknotische Kerne.

Die Gitterfasern in der Wand der Sinusoide liegen den Leberzellen meist dicht an und sind nur stellenweise auf kurze Strecken ein wenig abgehoben. Die Kupferschen Sternzellen sind oft stark vergrößert, von den Leberzellen abgehoben und besitzen gelegentlich Kerne, die Vakuolen ähnlich den Leberzellkernen enthalten. Abb. 7a gibt eine abgehobene Sternzelle wieder. Die senkrecht stehenden Pfeile weisen auf die Begrenzung des Sinusoid-Lumens, die gefiederten schrägen Pfeile auf die Grenze der Leberzellen. Der waagrecht liegende Doppelpfeil markiert 2 Erythrocyten, die sich zusammen mit oxyphil färbbarem schollig-grießigem Material zwischen den linken Sternzellenausläufer und die Leberzelle eingeschoben haben.

Andere Sternzellen sind mehr oder minder stark aus dem Endothelverband gelöst, abgerundet und zeigen nicht selten Anzeichen von Phagocytose. Abb. 7b gibt dafür ein Beispiel. Die linken Pfeile umgrenzen die Kontur einer abgerundeten

Kupfferschen Sternzelle. Der Pfeil rechts markiert etwa ihre Haftstelle an der Sinusoidauskleidung. Die Sternzelle besitzt einen großen länglichen Kern (links in der Zelle) und hat 2 farblose Blutzellen in ihren Plasmaleib aufgenommen, deren Kerne, von einem hellen Hof umgeben, noch deutlich sichtbar sind. Die zelluläre Auskleidung der Sinusoide dürfte unvollständig sein, da man gelegentlich auch Leukocyten zwischen die Leberzellen eingedrungen findet. Die Zentralvenen sind eng und undeutlich. Ihre Wand ist stellenweise etwas verquollen. Die Sammelvenen sind mäßig weit und enthalten massenhaft segmentkernige Leukocyten.

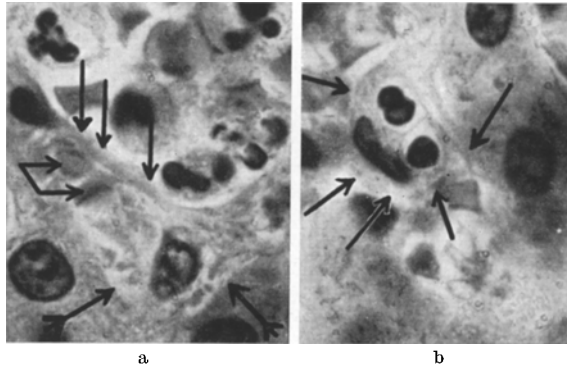


Abb. 7a u. b. Fall III, Veränderungen der Sinusoidauskleidungen, H.-E., M = 1300:1. Ablösung (a) und Phagozytose (b). Beschreibung s. Text

Besprechung der Befunde

Bei der Bewertung der Lebermorphologie im Verlaufe eines anaphylaktischen Schocks ist zu bedenken, daß es keine Formveränderungen geben dürfte, die eindeutig allein durch die Antigen-Antikörper-Reaktion hervorgerufen werden (RÖSSLE 1957, KLINGE und FASSBENDER 1957). Nach LETTERER (1956) steht jedem Gewebe allgemein nur eine relativ geringe Zahl von Reaktionsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Zellen und Gewebe antworten in der Regel nicht auf chemisch spezifizierte Reizqualitäten sondern auf Reizstärken. Es ist daher in erster Linie die Reizstärke, welche durch die Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkt wird, für das resultierende Gewebebild ausschlaggebend. Diese Reizintensität dürfte durch den Immunitätsgrad einerseits, sowie andererseits durch die Qualität (Art und Menge) und den Zuführungsweg des sensibilisierenden Antigens, weiters auch durch den Ort der Reaktionsauslösung beeinflußt werden. Die serologischen und chemischen Antigen- und Antikörperspezifitäten sind demgegenüber für das gestaltliche Bild der Reaktion erst in zweiter Linie bedeutsam (LETTERER 1956).

Diese Verhältnisse lassen es berechtigt erscheinen, die Leberveränderungen bei primärer (Fall I und II) und bei sekundärer erworbener Anaphylaxie (Fall III) unmittelbar miteinander zu vergleichen. Unsere

Befunde stehen in guter Relation zu Leberbefunden, die nach ähnlich langer Dauer des anaphylaktischen Zustandes von SIEGMUND (1943), KLINGE (1944), ADEBAHR (1952), WIEGAND (1955), RÖSSLE (1957) u. a. erhoben, bzw. gesammelt wurden.

Nach allgemeiner Ansicht ist das Auftreten anaphylaktischer oder allergischer Phänomene an Antikörper gebunden, die an der Oberfläche oder innerhalb bestimmter Zellen festgehalten werden. REBUCK (1953) konnte z. B. die durch Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkten Oberflächenveränderungen an sensibilisierten menschlichen Erythrocyten elektronenmikroskopisch beobachten. Das Antigen kommt meist indirekt (nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion) über kleine Venen oder durch Vermittlung der Gewebsflüssigkeit und Lymphe in den Kreislauf. In der Blutbahn ist das Endothel der erste Angriffsort. Unter sichtbaren oder histologisch unkenntlichen Veränderungen des Endothels dringt dann das gebundene, vermutlich aber auch das noch ungebundene Antigen an Orten erhöhter Durchlässigkeit in die umgebenden Gewebe vor und trifft dabei in der Gefäßwand auf ein Schockgewebe ersten Ranges: die glatte Muskulatur (HEIDELBERGER 1956, GRABAR 1957, RÖSSLE 1957 u. a.).

Im Bereiche der Leber treffen die Störfaktoren der Antigen-Antikörper-Reaktion, wie die Tierexperimente vieler Autoren zeigen (SCHMENGLER 1957, Lit.), zunächst auf die afferenten venösen und arteriellen Blutgefäße, dann auf die Auskleidung der Lebersinusoide und führen hier zu einer Permeabilitätsstörung und „Reizung“ der Kupfferschen Sternzellen. Die Störfaktoren wirken weiters auf die Leberepithelien ein und rufen je nach den Bedingungen des Experimentes unterschiedliche regressive Veränderungen bis zur Nekrose hervor. Außerdem sind auch die abführenden Blutwege von der Antigen-Antikörper-Reaktion betroffen. Das aktive Eingreifen der Leber in das Geschehen des anaphylaktischen Schockes soll auf ihrer Funktion als Kreislauforgan, sowie auf der Bildung bzw. Freisetzung biologisch wirksamer Stoffe (Substanzen mit histamin- und acetylcholinähnlicher Wirkung, Heparin u. ä.) beruhen.

Die bei unseren Fällen erhobenen Befunde werden zunächst unter dem Gesichtspunkt „Kreislaufverhältnisse“ besprochen. Anschließend wird das Verhalten der farblosen Blutzellen in den Sinusoiden, sowie das Verhalten der Sinusoidauskleidungen und des Leberparenchyms besprochen.

Kreislaufverhältnisse

Experimentelle Untersuchungen und Lebendbeobachtungen an Laboratoriumstieren (einschließlich Affen) haben gezeigt, daß schon normalerweise die einzelnen Abschnitte des Leberblutkreislaufes — insbesondere auch im Bereiche der terminalen Strombahn (d. h. im wesentlichen der Sinusoide) — unabhängig voneinander selbständiger Reaktionen fähig sind. Auch innerhalb eines Läppchens können die Querschnitte der Sinusoide und die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes schwanken (RÖSSLE 1933, WAKIM und MANN 1942, IRWIN und MACDONALD 1953, PETERS 1956, KETTLER 1958, Lit.). Im anaphylaktischen Schock ist die Gefäßreaktion das auffälligste Symptom. Im allgemeinen führt die Antigen-Antikörper-Reaktion zu einem Arterien- und Arteriolenasmusus und zu dessen Folgeerscheinungen in den Endstrombahnen (LETTERER 1956, Lit.).

In der Leber beobachtete BLOCH (1955) nach Reinjektion des zur Sensibilisierung benutzten Antigens eine Dilatation und Permeabilitätssteigerung der Sinusoide, die prall mit Erythrocyten angefüllt wurden. LETTERER (1933) brachte

das Antigen der Vorbehandlung in geeigneter Form unmittelbar auf ein Malpighisches Körperchen einer lebenden sensibilisierten Froschniere auf und fand als Ergebnis der Antigen-Antikörper-Reaktion: Kontraktion des Vas afferens, Pendeln der Blutsäule, Stase der Erythrocyten im Glomerulum oder Leerlauf der Capillarschlingen mit einfacher Plasmadurchströmung, schließlich auch den Eintritt allein farbloser Blutzellen aus der A. afferens in das Glomerulumschlingengebiet. Gleiche Ergebnisse brachten Untersuchungen von LETTERER und SEYBOLD (1950) an der Masugi-Niere.

Soweit aus fixierten histologischen Präparaten rückschauend ein funktioneller Ablauf überhaupt rekonstruiert werden kann, scheint sich ähnliches auch in den hier untersuchten Lebern abgespielt zu haben.

In unseren Fällen I und II, bei denen innerhalb kurzer Zeit der Tod eintrat, wurden vor allem die kleinen afferenten aus den periportalen Feldern in die Läppchengebiete führenden arteriellen und venösen Gefäße von der Antigen-Antikörper-Reaktion betroffen: die kleinen Aa. interlobulares sind bis auf wenige Ausnahmen verschlossen und blutleer, die Einlaßvenolen zu einem großen Teil kontrahiert. Die Sinusoide sind insgesamt eng. In den meisten fehlen Erythrocyten. Diese sind nur in einzelnen Sinusoiden reichlicher (aber doch immer in wesentlich geringerer Menge als normalerweise) anzutreffen. Die Läppchenkapillaren enthalten allerdings Leukocyten und Lymphocyten, und zwar in Fall II (mit etwas längerer Schockdauer) relativ reichlicher als in Fall I.

Nach dem Verschuß der kleinen afferenten Blutgefäße scheint es demnach zunächst zu einer Sinusoid-Durchströmung vornehmlich mit Blutplasma gekommen zu sein, wobei nach und nach immer mehr farblose Blutzellen in das Sinusoidgebiet eingewandert sind. Für eine gewisse Durchspülung des Läppchengebietes auch noch nach Kontraktion der afferenten Gefäße spricht, daß der krümelig-grießige Inhalt der Sinusoide (auf ihn wird weiter unten noch zurückzukommen sein) bis in das Lumen der Zentral- und sublobulären Sammelvenen zu verfolgen ist (Abb. 2a—c).

In Fall I könnte die Umstellung der Kreislaufverhältnisse mit einem Pendeln der Blutsäule einhergegangen sein. Hinweise dafür sind: die rückläufige Verschleppung des krümeligen Sinusoidinhaltes in die Einlaßvenolen und an deren Abzweigungsstellen aus den Vv. interlobulares gelegentlich auch darüber hinaus noch bis in das Lumen der letzteren, sowie das Vorkommen einzelner Leberzellen zwischen den Blutelementen als Inhalt der Vv. interlobulares (Abb. 1).

Der Einwand, daß es sich bei beiden Befunden um Produkte der Mikrotechnik handeln könne (z. B. Quetschung, bzw. Verschleppung durch das Messer beim Herausschneiden der Blöcke) ist allerdings kaum völlig zu entkräften. Bei der Herstellung der Präparate wurden jedoch Vorsichtsmaßnahmen getroffen: zur Paraffineinbettung wurden Blöcke der Mitte größerer bereits fixierter Gewebsscheiben entnommen und Schnitte aus der Tiefe dieser Blöcke zur Diagnose benutzt. Außerdem zeigen die Leberzellen in den Vv. interlobulares deutliche regressive Veränderungen. Es dürfte daher — allerdings mit allen Vorbehalten — der Schluß

möglich sein, daß es sich um Zellen handelt, die sich aus dem Verbande der Leberzelllamellen gelöst haben und bei einem Rückpendeln der Blutsäule aus dem Lappchengebiet in das Lumen der Vv. interlobularen gelangt sind.

Bei Fall III sind die Kreislaufverhältnisse etwas anders. Die arteriellen und venösen afferenten Gefäße sind meist nicht kontrahiert, die Vv. interlobularen enthalten allerdings stellenweise keine Blutzellen, nur Blutplasma. Die Sinusoide sind relativ weit und strotzend mit Leuko- und Lymphocyten, spärlicher jedoch mit roten Blutzellen gefüllt. Die Zentralvenen sind eng und undeutlich. Die sublobulären Sammelvenen erscheinen mäßig weit und enthalten massenhaft farblose Blutzellen.

Ob es sich bei dieser Verschiedenheit der Kreislaufverhältnisse (Fall I und II: enge afferente Gefäße; Fall III: enge Zentralvenen) um zeitlich aufeinanderfolgende Phasen des Schockablaufes handelt, ist derzeit kaum zu entscheiden. Es wäre immerhin möglich, da SIEGMUND (1943) nach einem 10 Std dauernden Serumschock Kreislaufverhältnisse beschreibt, die unserem Fall III (mit 8 Std Dauer) ähnlich sind. Nach einigen Stunden Schockdauer ist die Anschoppung der Sinusoide mit farblosen Blutzellen besonders auffällig.

Verhalten der farblosen Blutzellen in den Lebersinusoiden

Die Leukopenie des peripheren Blutes im anaphylaktischen Schock ist seit längerem bekannt (BIEDL und KRAUS 1909, WEISS und TSURU 1910, MAURIAC und MOUREAU 1920, WITTKOWER 1923, DEAN und WEBB 1924, KINSELL u. Mitarb. 1941). Im experimentellen anaphylaktischen Schock findet man gleichzeitig eine starke Anhäufung polymorphkerniger Leukocyten in den Lungencapillaren und in den Lebersinusoiden (ANDREWES 1910, BICKEL und GROMMEL 1924, DEAN und WEBB 1924, WEBB 1924). ABELL und SCHENK (1938) sahen kapillarmikroskopisch in den Blutgefäßen des Kaninchenohres, wie sich beim sensibilisierten Tier nach Reinjektion von Antigen die Leukocyten zusammenballen und z.T. auch die feinen Capillaren verstopfen.

Als Ursache der peripheren Leukopenie vermuten manche Autoren nur eine vorübergehende Verschiebung der Leukocyten aus der Peripherie in die Gefäßgebiete von Lunge und Leber (Verschiebungsleukopenie), andere jedoch eine Auflösung und echte Verminderung der farblosen Blutzellen (Destruktionsleukopenie). Nach ROCHA E SILVA (1950) führen Glykogen, Pepton und Antigen-Antikörperreaktionen im Perfusionsversuch an der isolierten Leber zunächst zu einer Leukocyten- und Thrombocytenagglutination und sekundär zur Ansammlung dieser Agglutinate in den Sinusoiden. Während jedoch durch Glykogen agglutinierte Blutelemente intakt bleiben, verfallen durch Pepton und Antigen-Antikörperreaktionen aggregierte Leukocyten und Thrombocyten der Lyse. Alloxanvergiftung führt beim Versuchstier ebenfalls zu einer massiven Immigration neutrophiler Leukocyten in die Lebersinusoide und zu ausgeprägter Nekrobiose dieser Blutzellen (DU BOIS 1954).

Unsere Befunde entsprechen den experimentellen Ergebnissen. In den Sinusoiden der drei untersuchten Organe überwiegen zahlenmäßig die Leukocyten die anderen Blutelemente bei weitem. Die Absolutmenge der segmentkernigen Leukocyten ist in Fall I noch relativ gering

und steigt mit längerer Schockdauer (Fall II) merkbar an. In Fall III sind die Sinusoide schließlich strotzend mit farblosen Blutzellen angefüllt, wie dies auch SIEGMUND (1943) in einem Fall von Tetanus-Serumanaphylaxie mit 10 Std Überlebenszeit beobachtet hat.

Ein großer Anteil dieser Leukocyten läßt in unseren Fällen deutliche Anzeichen eines überstürzten nekrobiotischen Abbaues erkennen (Abb. 4). Ihre Zellkerne sind häufig hypersegmentiert. Die Segmente werden pyknotisch oder blähen sich auf (Fall III). Während der Zelleib mehr und mehr der Auflösung verfällt, bilden sich aus den Kernsegmenten dichte rundliche und zunächst noch stark basophile Tropfen, die zu bizarren Gebilden zusammensintern können oder auch zu unscharf konturierten schlierenähnlichen Gebilden werden. Die Lymphocyten zeigen gelegentlich verformte pyknotische Kerne und Vakuolen in ihrem Protoplasmaleib. Diese Zellbilder sind den z. B. von UNDRITZ (1941, 1952) aus Ausstrichpräparaten abgebildeten nekrobiotischen Abbauformen der Blutelemente durchaus ähnlich.

Für die primäre Anreicherung der farblosen Blutzellen könnte möglicherweise das im anaphylaktischen Schock aus den Leberzellen ausgeschüttete Glykogen mitverantwortlich sein. Intravenös injiziertes Glykogen bewirkt jedenfalls im Experiment eine Verschiebungsleukopenie (STAUB und BUCHER 1943, ROCHA E SILVA 1950, WASER und HUNZINGER 1951). Normalerweise wird allerdings Glykogen zu Glukose abgebaut, ehe es die Zellen verläßt.

An der Leukocytenverschiebung soll auch Heparin beteiligt sein (SCHUPPLI 1951). In dieser (und als wahrscheinliche Histaminträger auch in anderer) Hinsicht ist die auffallende Häufigkeit von Mastzellen in den periportalen Feldern des Falles III von Interesse. Eingehende Untersuchungen über die Normalzahl der Mastzellen in der kindlichen Leber stehen anscheinend allerdings noch aus. Doch sind nach STAEMMLER (1921) die Mastzellen beim Erwachsenen im Bindegewebe der Glissonschen Kapsel und der periportalen Felder ohne Abhängigkeit vom Lebensalter stets nur vereinzelt, in der frühkindlichen Leber eher noch etwas seltener zu finden. HOLMGREN (1946/47) berichtet über spärliches bis mäßig zahlreiches Mastzellenvorkommen auch in der Leber von Feten mit 23,5—52 cm Scheitel-Fußlänge.

Die in den Lebersinusoiden angereicherten farblosen Blutzellen verfallen der Nekrobiose. Nach Untersuchungen von PISCHINGER (1957, Lit.) und anderen Autoren kann man annehmen, daß schon normalerweise im strömenden Blut eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Leukocyten laufend aufgelöst, bzw. abgebaut wird. Im anaphylaktischen Schock scheint dieser Prozeß noch wesentlich gesteigert zu sein. Dies steht in guter Übereinstimmung zu Untersuchungen von GERTZ und HAHN (1955). Die Autoren fanden, daß der anaphylaktische Schock zu einer Zunahme von Histamin im Blutplasma führt und nehmen an, daß es aus zerfallenden Leukocyten stammt.

Der Mechanismus dieser Leukolyse ist noch unklar. Möglicherweise sind die Leukocyten nicht nur als Träger von Antikörpern oder Antigen betroffen, sondern werden auch direkt durch den Antigen-Antikörper-Komplex (dem Produkt der Antigen-Antikörper-Reaktion) geschädigt (MIESCHER 1957, Lit.). Die Leukolyse

kann jedenfalls durch unterschiedliche Faktoren gesteigert werden, z.B. durch Alloxanvergiftung (DU BOIS 1954). Vielleicht sind auch Änderungen der osmotischen Umgebungsverhältnisse (auf Grund von Permeabilitätsstörungen der Sinusoidendothelien und Leberzellen) für die Leukolyse von Bedeutung, da SCHRÖDER (1957) gesetzmäßige Veränderungen von farblosen Blutzellen (Aufquellung, Pyknose oder Vakuolisierung der Kerne) in hypotoner Flüssigkeit findet.

Man ist gewohnt, bei allergischen Erscheinungen nach einer Eosinophilie zu fahnden. Eine solche ist in den Sinusoiden der von uns untersuchten Organe nicht eindeutig nachweisbar. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß über die Schnelligkeit des Abbaues der einzelnen Leukocytenarten kaum etwas bekannt ist. Nach GODLOWSKI (1948) sollen insbesondere die Eosinophilen Antigene aufnehmen und transportieren. Sie könnten daher in stärkerem Ausmaß als andere farblose Blutzellen von der Antigen-Antikörper-Reaktion betroffen sein und daher rascher oder auch in größerer Menge der Auflösung verfallen. Unter diesen Bedingungen käme dann eine ursprünglich bestehende Eosinophilie im Sektionsmaterial nicht mehr zum Ausdruck.

Verhalten der Sinusoidauskleidungen

In den Fällen I und II liegt die Wandung der Sinusoide den Leberzellen im allgemeinen dicht an. Ein Teil der Kupfferschen Sternzellen ist etwas gequollen. Einzelne Sternzellen besitzen einen stark vakuolisierten Zelleib und können dann auch geringgradig abgehoben sein. Der Kern solcher Formen ist oft pyknotisch und wird gelegentlich von den Protoplasmavakuolen sogar eingedellt (Abb. 5).

In Fall III sind die Veränderungen der Sinusoidauskleidungen auffälliger. Die Kupfferschen Sternzellen zeigen starke Reaktionen: Vergrößerung, Ablösung und Abrundung der Zellen, Anzeichen phagocytärer Tätigkeit. In geringem Ausmaß ist gelegentlich auch Entfaltung des Disseschen Raumes mit Eindringen einzelner roter Blutzellen und Ablagerung eines schollig-grießigen Materials in ihm zu erkennen. Die Gitterfasern liegen den Leberzellen meist dicht an und sind nur hier und da auf kurze Strecken geringfügig abgehoben. Sie zeigen keine Verquellungen.

In allen 3 Fällen haben also die Störfaktoren der Antigen-Antikörper-Reaktion zu Veränderungen der Sinusoidauskleidung geführt, die als Permeabilitätsstörungen zu deuten sind. Bei einer Schockdauer bis zu 1 Std nehmen die Kupfferschen Sternzellen Flüssigkeit teils diffus (Vergrößerung des Zelleibes), teils in Tropfenform (Vakuolenbildung) auf. Im formolfixierten Präparat lassen sich jedenfalls als Inhalt der Protoplasmavakuolen weder Glykogen, noch Fettstoffe und auch keine freien Aminogruppen (Ninhydrin-Schiff-Reaktion) nachweisen. Diese Veränderungen — sie beruhen wohl auf einer stärkeren Störung der Austauschbeziehungen zwischen Zelle und Umgebung, die

durch die rasch und sehr heftig ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkt wird — muten passiv an.

Die Kupfferschen Sternzellen des Falles III zeigen neben Unregelmäßigkeiten der Flüssigkeitsaufnahme — als solche dürften auch die Kernvakuolen zu deuten sein — Anzeichen aktiver Reaktionen bis zur Phagocytose. Die Vergrößerung mancher Sternzellen scheint hier nicht allein auf überschießender Flüssigkeitsaufnahme zu beruhen. Es dürfte sich wenigstens teilweise auch um eine echte reaktive Protoplasmavermehrung handeln, da färberisch in solchen Zellen ein erhöhter Ribonucleoproteidgehalt nachweisbar ist. Nach Ansicht von CASPERSSON und seiner Schule ist letztere ein Hinweis auf eine intrazelluläre Eiweißsynthese.

Ob die besondere Aktivität der Kupfferschen Sternzellen in Fall III allein auf die längere Zeit hindurch in geringer Intensität einwirkenden Störfaktoren der durch die Transfusion ausgelösten Antigen-Antikörper-Reaktion zurückzuführen ist, oder ob auch noch der klinisch allerdings ausgeheilte Paratyphus als zusätzliche Ursache in Frage kommt, läßt sich naturgemäß nicht eindeutig entscheiden. SIEGMUND (1943) findet allerdings nach einem in 10 Std zum Tode führenden Tetanusantitoxinschock eine noch intensivere Reaktion der Sinusoidendothelien und deutet diese im Sinne der serösen Hepatitis (RÖSSLE).

Für eine seröse Hepatitis liegen in unseren Fällen I und II keine Anzeichen vor, die Situation des Falles III könnte als der Beginn einer solchen gedeutet werden.

Nach TÖRÖ (1948) kann Histamin das Endothel von Kapillaren und kleinen Gefäßen der Rattenhaut in Reticuloendothel umwandeln, wogegen es die Speicherungsfähigkeit der Lebersinusoideauskleidungen senkt. Der Autor extrahierte aus der Leber eine besondere Substanz — „Resaktor“ genannt —, welche die Sinusoideauskleidungen aktiviert (Steigerung der Speicherungsfähigkeit, Hypertrophie, Ablösung). Die besondere Aktivität der Kupfferschen Sternzellen im subakut tödlich verlaufenden anaphylaktischen Schock kann daher möglicherweise auch auf verstärkte Ausschüttung des „Resaktors“ durch die Leberzellen zurückzuführen sein.

Die vorliegenden Veränderungen der Sinusoideauskleidung dürften auf jeden Fall der morphologische Ausdruck einer wesentlichen Durchlässigkeitssteigerung sein. Jede Störung der biologischen Funktion der Barriere „Kapillarwand“ führt zu Verschiebungen in der Balance zwischen hydrostatischem und osmotischem Druck und kann Transsudation in das extravasculäre Gebiet bewirken (COURTICE 1954). Dies zeigen auch das makroskopisch in allen Fällen diagnostizierte Ödem und die histologisch nachweisbaren Veränderungen der Leberzellen.

Verhalten des Leberparenchyms

Für den anaphylaktischen Schock des Menschen mit einer Überlebenszeit bis zu 1 Std ist die scharf begrenzte, vakuolig-hydropsisch

geblähte, pflanzenzellartig aufgetriebene, durchsichtig helle Leberzelle charakteristisch (KLINGE 1944). Dieses Zustandsbild der Leberzelle wird mit einer verstärkten Wasseraufnahme, von SOOSTMEYER (1940) auch mit einer Glykogenvermehrung innerhalb der ersten Schockminuten in Zusammenhang gebracht.

In unserem Fall I (mit einer Schockdauer von 15—20 min) entsprechen die Leberzellen dieser Beschreibung (Abb. 2a). Sie zeigen überdies schwerste Kernveränderungen, insbesondere in der Peripherie der Läppchen (Abb. 3). Der Ribonucleoproteidgehalt der Zellen ist gering und nimmt gegen die Läppchenmitte weiter ab, wobei hier die RNP-Schollen nur in den oberflächlichen Protoplasmapartien der Zellen zu finden sind. Der Glykogengehalt ist relativ hoch. Manche Läppchen zeigen Glykogenschwund in der Peripherie, vereinzelte lassen ihn auch zentral erkennen. Die Leberzellen sind fettfrei.

MEYER-KRAMER (1950, zit. nach SCHMENGLER 1957) behandelte Hunde und Ratten mit heterologem Leberantitoxin und fand eine charakteristische bläsig Aufquellung der Leberzellen. Er erhob gleiche Leberzellbefunde aber auch mit Myotoxinen. KEPPIE und MACFARLANE (1948) studierten die Antitoxinverteilung nach Immunisierung mit Cl. welchii-Toxin und konnten bei allen untersuchten Tierarten Antitoxin aus der Leber extrahieren. Diese und andere Beobachtungen lassen die Annahme zu, daß die Leberzellen unter Umständen auch unabhängig von einer Mitbeteiligung der Blutgefäße von einer Antigen-Antikörper-Reaktion direkt betroffen sein können.

Die im anaphylaktischen Schock wirksam werdenden Faktoren scheinen zunächst die Permeabilitätsverhältnisse in der Exoplasmaschichte der Leberzellen, dann aber auch die Austauschverhältnisse an der Grenzfläche zwischen Zellkern und Protoplasma empfindlich zu stören. Es kommt, eventuell nach einem kurzen Zwischenstadium relativer Glykogenvermehrung zu einer Flüssigkeitsaufnahme in Zelleib und Kern, wobei die Leberzellen zunächst in der Läppchenperipherie an Glykogen verarmen, während der RNP-Schwund im Lobuluszentrum beginnt.

Der rege Stoffwechsel und Wasseraustausch der Leberzellen und die Anfälligkeit dieser Funktionen gegenüber den verschiedensten Störungen sind bekannt. Schon kurze Zeit nach einer einfachen Probelaaparotomie findet man z. B. beim Hunde deutliche Veränderungen in Kern und Protoplasma der Leberzellen (COLE und LEUCHTENBERGER 1956). Einen gewissen Hinweis auf die möglichen Ursachen für Störungen des Wasserhaushaltes geben die Untersuchungen von OPIE (1954, 1956). Er fand, daß in den Leberzellen durch deren Stoffwechsel eine osmotische Konzentration beträchtlich oberhalb der des umgebenden Mediums aufrecht erhalten wird. Es müßte daher von der Leberzelle normalerweise Energie aufgewendet werden, um die Wasseraufnahme zu kontrollieren.

Außer mit dem Eintritt von Wasser ist unter bestimmten Bedingungen überdies mit der Aufnahme mancher nieder- oder auch hochmolekularer Eiweißkörper zu rechnen, deren Speicherung in Konzentrationen beträchtlich oberhalb der Außenkonzentration und mit deutlichen Zell- und Kernveränderungen erfolgen kann (FISCHER u. Mitarb. 1954, 1955; MAYERSBACH 1957).

Diese Verhältnisse lassen es verständlich erscheinen, daß unterschiedlichste Agentien, die das Umgebungsmilieu oder auch direkt die Leberzellen und ihren Stoffwechsel beeinflussen (Säuren, verschiedene lipoidlösliche und andere Giftstoffe, Histamin, Allylformiat, Alloxan usw.; RÖSSLE; FISCHER-WASELS 1922;

GLOGGENGIESSER 1944; EPPINGER 1949; MANZ 1952; DU BOIS 1954; KETTLER 1958, Lit.; u. a.), immer wieder auch Flüssigkeitsaufnahmen durch die Leberzellen bewirken, wobei allerdings die entsprechenden morphischen Bilder nicht unbeträchtlich schwanken können. Insbesondere kann dabei die Wasserverteilung zwischen Kern und Protoplasma schwanken. Während z. B. bei der blasigen Entartung (FISCHER-WASELS 1922) die Leberzellkerne in der Regel pyknotisch zusammengepreßt sind und Wasser eher abgeben dürften, nehmen im anaphylaktischen Schock insbesondere die Kerne in den Parenchymgebieten um die periportalen Felder Flüssigkeit auf.

Innerhalb mancher Zellkerne bilden sich zunächst kleine Vakuolen, die von einer mehr minder homogenen und unterschiedlich stark basophilen Substanz erfüllt sind, welche Desoxyribonucleoproteide enthalten dürfte. Auf Grund zu langer Lagerung in Formol war aber die Feulgen-Reaktion an unserem Material nicht mehr einwandfrei durchführbar. In der Läppchenperipherie nehmen diese Vakuolen an Größe zu bis die Kerne als kugelige oder eingedellte Blasen erscheinen (Abb. 3a). Seit der ersten Beschreibung solcher blasig veränderter Leberzellkerne durch EHRlich (1883) wurden sie bei verschiedensten Leberstörungen gefunden. Sie werden in der Regel mit der Ablagerung von Glykogen im Kernraum in Zusammenhang gebracht (LORENZ 1954, EGER und KLARNER 1948). Im anaphylaktischen Schock scheint dies an der Ausbildung der Kernveränderungen allerdings primär nicht beteiligt zu sein. Glykogen findet sich nur innerhalb der am stärksten veränderten, extrem blasigen Kerne, niemals jedoch innerhalb kleiner Vakuolen und dürfte demnach erst auf dem Höhepunkt der Kernveränderungen — möglicherweise auch erst durch eine Verschiebung während der Fixierung — in den Kernraum gelangen. Dafür sprechen überdies Untersuchungen von BAIRD und FISHER (1957), die auf Grund experimenteller Studien (Perfusion mit hypotonen Lösungen) die Kernvakuolisierung auf einen durch Störungen des osmotischen Gleichgewichtes an der Kernmembran bedingten höheren Wassergehalt zurückführen. Die Autoren konnten für das Eintreten der Kernveränderungen auch im Perfusionsversuch die gleiche Bevorzugung der peripheren Läppchenzonen um die periportalen Felder aufzeigen, wie dies auch im anaphylaktischen Schock festzustellen ist.

In den gleichen Läppchengebieten sind die histologisch kenntlichen Störungen des Leberzellprotoplasmas im Gegensatz zu den Kernveränderungen relativ geringer (vgl. Abb. 2a und 3a). Erstere nehmen in zentrolobulärer Richtung deutlich zu und drücken sich unter anderem in zunehmender „Durchsichtigkeit“ und in fast völligem RNP-Schwund aus. Demgegenüber sind die Kernveränderungen in den mittleren und zentralen Läppchenzonen optisch wohl weniger auffallend (Abb. 3b—d), funktionell jedoch nicht geringfügiger. Manche Kerne erscheinen durch das Protoplasma (auf Grund von dessen Quellung oder durch sekundären

Wasserentzug?) wie eingedellt. Dies ist ein weiterer Hinweis, daß im anaphylaktischen Schock nicht nur die Austauschverhältnisse an der Zelloberfläche sondern gleichzeitig oder sekundär auch die Permeabilitätsrelationen zwischen Zellkern und Protoplasma in wechselndem Ausmaß gestört sein können.

Möglicherweise hängt das dichtere Aussehen der Leberzellen in der Läppchenperipherie mit dem im anaphylaktischen Schock und auch normalerweise in diesem Bereiche beginnenden Glykogenschwund zusammen. Dieser ist in Fall I noch relativ gering, wird aber in Fall II sehr deutlich. Nach 8 Std Schockdauer (Fall III) ist die Leber völlig glykogenfrei. Bei diesen Befunden muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Fixierung des Materials in Formol für Glykogenuntersuchungen nicht adäquat ist. Es ergibt sich aber dennoch eine gute Übereinstimmung mit der Literatur.

An der Entstehung der durchsichtigen, pflanzenzellähnlichen Leberzellen des innerhalb kurzer Zeit tödlich verlaufenden anaphylaktischen Schockes scheint außer der Flüssigkeitsaufnahme, dem RNP-Schwund und der Vermehrung (oder Quellung) des Glykogens in den ersten Schockminuten noch ein weiterer Faktor beteiligt zu sein. Die Störungen der Durchlässigkeitsverhältnisse an der Zelloberfläche dürften außer einer überschießenden Flüssigkeitsaufnahme anschließend oder gleichzeitig auch den abnormen Austritt mancher Zellinhaltsstoffe aus den Leberzellen gestatten, d. h. also die Permeabilität in beiden Richtungen beeinflussen. Auf einen solchen Vorgang weist die krümelig-grießige Substanz hin, die in Fall I die Sinusoide erfüllt und bis in die Zentral- und Sublobulärvenen hinein zu verfolgen ist (Abb. 2). Die gleiche Substanz ist in geringerem Ausmaß auch in den Sinusoiden des Falles II nachzuweisen. Es dürfte sich dabei um Blutserum handeln, dem Stoffe beigemischt sind, die aus den Leberzellen stammen. Die Ninhydrin-Schiff-Reaktion zum Nachweis freier Aminogruppen fällt in den Leberzellen der Fälle I und II im Vergleich zu normalen Verhältnissen wesentlich schwächer aus und zeigt damit an, daß ein nicht unbeträchtlicher Proteinverlust eingetreten ist. Es gibt keinen Hinweis dafür, daß etwa auf Grund einer chemischen Veränderung nur die Zahl der freien Aminogruppen ohne entsprechende Reduktion des Gesamtproteins abgenommen hätte, denn die Millonreaktion zum Nachweis von Tyrosin und Tryptophan ist ebenso vermindert. In Gewebekulturen konnte überdies das Ausfließen bzw. die Abschnürung von Protoplasmaanteilen aus embryonalen Zellen von Periost-, Extremitäten und Herzkulturen des Hühnchens nach Zusatz von heterologem Antiserum direkt beobachtet werden (SEELICH und STOCKINGER 1953, 1954, 1956; LATTA und KUTSAKIS 1957).

Einen weiteren Hinweis auf die erhöhte Durchlässigkeit der Leberzellgrenzflächen auch in zellulofugaler Richtung gibt in den Fällen I und II das in reichlichem Ausmaß extrazellulär liegende Glykogen, während gleichzeitig in den Zellen eine „Glykogenflucht“ kaum nachweisbar ist. Die extrazelluläre Lagerung von Glykogen wird meist als eine fixierungsbedingte Dislokation angesehen (GRAUMANN 1957). Es schoppt sich dabei beim Eindringen des Fixans in den abgewendet liegenden Zellgebieten an, wenn die Zellgrenzflächen normale Permeabilität besitzen. In unserem Material ist diese intrazelluläre „Glykogenflucht“ ausgeblieben. Trotzdem hat die (zur histochemischen Darstellung von Glykogen allerdings ungebräuchliche) Formalinfixierung zu Glykogenverlagerungen in das extrazelluläre Gebiet geführt, weil offenbar die veränderten Zellgrenzflächen einer solchen Dislokation kaum Widerstand boten.

Für eine wesentliche Störung der Membranfunktionen spricht weiters der meßbare plötzliche elektrische Potentialabfall an den Zellgrenzflächen im anaphylaktischen Schock (EPPINGER 1949).

Die Veränderungen der Leberzellen des Falles II sind qualitativ gleich, quantitativ aber etwas geringer ausgeprägt als in Fall I. Eine spezielle Besprechung erübrigt sich.

Das Leberparenchym des Falles III zeigt das Bild relativ dichter Zellen ohne deutliche Zellgrenzen, wie dies für das Versuchstier nach längerer Schockdauer bekannt ist. Der RNP-Gehalt der Leberzellen ist allgemein etwas vermindert und nimmt gegen die Läppchenzentren hin ab. Für die normale Menschenleber soll dagegen ein Konzentrationsgefälle in umgekehrter Richtung typisch sein (TARDINI 1955). Glykogen und Fett fehlen. Im Gegensatz zum Fall STEGMUNDS (1943) ist eine ausgeprägtere Dissoziation der Leberzellamellen — möglicherweise auf Grund der kürzeren Schockdauer — nicht nachweisbar.

Auch in diesem Falle scheinen die Störfaktoren der Antigen-Antikörper-Reaktion, die in geringerer Intensität, dafür aber längere Zeit hindurch einwirkten, zu Permeabilitätsstörungen geführt haben. Diese drücken sich allerdings histologisch weniger auffällig als in den beiden ersten Fällen aus.

Auf Störungen der Flüssigkeitsverteilung deuten vor allem wieder Kernvakuolen hin. Sie erscheinen in Paraffin- und Gefrierschnitten gleich deutlich (vgl. Abb. 6a und b), sind also nicht durch die Einbettungs- und Schneidetechnik bedingt.

Für einen Austritt von Zellsubstanzen in die Ödemflüssigkeit spricht histologisch nur eine dem Normalfall gegenüber relativ geringe Senkung der Ninhydrin-Schiff-Reaktion. Befunde bei Antihistaminvergiftungen des Menschen (die demnächst im Archiv für Toxikologie veröffentlicht

werden) geben allerdings weitere Hinweise dafür, daß es auch im Fall III zu Durchlässigkeitsstörungen der Leberzellgrenzflächen in beiden (also in zellulofugalen und -petalen) Richtungen gekommen ist.

Bei Antihistaminvergiftungen zeigt die Leber makroskopisch und mikroskopisch ähnliche Bilder, wie nach einem länger dauernden anaphylaktischen Schock. Die papierelektrophoretische Untersuchung der Ödemflüssigkeit ergibt dabei außer den Proteinfractionen des Bluteserums Komponenten (vor allem Perjodsäure-Schiff-positive Substanzen), welche diesem normalerweise fremd sind. Demgegenüber sind Gewebsflüssigkeit (RATZENHOFER u. Mitarb. 1952, 1954, 1958), Leberlymphe (CLAUS, COHEN und BOLLMANN 1954) und Blutserum in ihrer Eiweißzusammensetzung einander ähnlich. Die in der Ödemflüssigkeit gefundenen zusätzlichen Komponenten müßten demnach aus dem Leberparenchym stammen.

Die papierelektrophoretische Untersuchung der Ödemflüssigkeit wurde in den hier beschriebenen Schockfällen noch unterlassen. Es kann daher die Möglichkeit eines Substanzverlustes der Leberzellen im anaphylaktischen Schock nur als Vermutung geäußert werden, die in den Fällen I und II histologisch besser gestützt ist als in Fall III. Andererseits kann aber nach SCHMENGLER (1957) die Ansicht MANWARINGS, daß im anaphylaktischen Schock ein histaminartiges Gift explosionsartig die Leber verläßt, physiologisch und klinisch als bestätigt angenommen werden. Auf Grund der Permeabilitätsstörungen wird in dieser Hinsicht auch an das Freiwerden großer Mengen von K-Ionen aus der Leber und an die sich daraus ergebenden Konsequenzen zu denken sein.

Die histologisch faßbaren Leberzellveränderungen im anaphylaktischen Schock sind die morphologischen Resultate eines komplexen Störungsgeschehens und deuten auf Veränderungen des Stoffwechsels und der Permeabilitätsverhältnisse zwischen Zelle und Umgebung sowie zwischen Zellkern und Protoplasmaleib hin.

Zusammenfassung

1. Drei Todesfälle im anaphylaktischen Schock nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes bzw. nach Transfusion einer bakterienhaltigen Plasmakonserven zeigen, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Organen schon makroskopisch genügend Hinweise zur Stützung der klinischen Diagnose bieten.

2. Diese makroskopischen Veränderungen sind am Gehirn und an den Nieren, besonders jedoch an der Leber in Form von Ödembildungen ersichtlich, während Unterhautzellgewebe, Muskulatur und Blut deutlichen Flüssigkeitsverlust aufweisen.

3. Diese Veränderungen sind in der Hauptsache Ausdruck von Permeabilitätsstörungen, die sich makroskopisch manifestieren.

4. *Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergibt:* Störungen der Permeabilitätsverhältnisse zwischen Leberzellen und ihrer Umgebung, sowie zwischen den Zellkernen und dem Protoplasmaleib; Glykogen- und Ribonucleoproteidschwund sowie andere Substanzverluste der Leberzellen; Reaktionen der Sinusoidauskleidungen, die von Unregelmäßigkeiten der Flüssigkeitsaufnahme bis zur Phagocytose reichen können; Anreicherung farbloser Blutzellen in den Sinusoiden, die hier der Lyse verfallen; Umstellungen in den intrahepatischen Kreislaufverhältnissen mit Drosselung der afferenten oder efferenten kleinen Gefäße, vermutlich in Abhängigkeit von Schockintensität und -dauer. Die Störfaktoren des anaphylaktischen Schocks dürften alle Gewebe des Organs „Leber“ zwar in verschiedener Intensität, jedoch annähernd gleichzeitig treffen.

Literatur

- ABELL, R. G., and H. P. SCHENK: Microscopic observations on the behaviour of living blood vessels of the rabbit during the reaction of anaphylaxis. *J. Immunol.* **32**, 195 (1938). — ADEBAHR, G.: Schocktod bei erstmaliger prophylaktischer subcutaner Injektion von Tetanusserum. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **41**, 405 (1952). — ANDREWES, F. W.: The behaviour of the leucocytes in immunity. *Lancet* **1910II**, 8. — APITZ, K.: Über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **289**, 46 (1933). — BAIRD, W. F., and E. R. FISHER: Observations concerning vacuolation and deposition of Glykogen in nuclei of hepatic cells. *Lab. Invest.* **6**, 324 (1957). — BICKEL, G., et E. GROMMEL: La répartition des globules blancs dans le choc anaphylactique experimental. *J. Physiol. (Paris)* **22**, 625 (1924). — BIEDL, A., u. R. KRAUS: Experimentelle Studien über Anaphylaxie. *Wien. klin. Wschr.* **1909**, 363. — BLOCH, E. H.: *Angiology* **6**, 340, 1955. *Zit. nach KETTLER 1958.* — CLAUS, B. F., P. P. COHEN and J. L. BOLLMAN: *Cancer Res.* **14**, 17 (1954). *Zit. nach KETTLER 1958.* — COLE, J. W., and C. LEUCHTENBERGER: Cellular changes during surgical stress. *Surg. Gynec. Obstet.* **102**, 702 (1956). — COURTICE, F. C.: Body fluid distribution in injury. *Brit. med. Bull.* **10**, 5 (1954). — DEAN, H. R., and R. A. WEBB: The blood changes in anaphylactic shock in the dog. *J. Path. (Chicago)* **27**, 65 (1924). — DU BOIS, A. M.: Actions de l'intoxication alloxanique sur le foie de cobaye. *Z. Zellforsch.* **40**, 585 (1954). — EGER, W., und C. KLARNER: Über Glykogenbildung und Glykogenablagerung in der menschlichen Leber. *Virchows Arch. path. Anat.* **315**, 135 (1948). — EHRLICH, P.: Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus. *Z. klin. Med.* **6**, 33 (1883). — ELLAS, H.: A reexamination of the structure of the mammalian liver. I. *Amer. J. Anat.* **84**, 311 (1949). — II. *Amer. J. Anat.* **85**, 379 (1949). — EPPINGER, H.: *Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn.* Wien: Springer 1949. — FISCHER, H., L. KREUZER u. H. ARGENTON: Die Bedeutung niedermolekularer Eiweißkörper für die Entstehung von Kreislaufschock und für die Hemmung der Blutgerinnung. Thrombose und Embolie. I. *Internat. Tagg., Basel, 1954.* Basel: Benno Schwabe & Co. 1955, S.136. — FISCHER, H., u. L. WAGNER: Die Wirkung niedermolekularer (basischer) Proteine auf Zellen und Organismen. *Naturwiss.* **41**, 532 (1954). — FISCHER-WASELS, B.: Experimentelle Untersuchungen über die blasige Entartung der Leberzelle und die Wasservergiftung der Zelle im allgemeinen. *Frankfurt Z. Path.* **28**, 201 (1922). — FRÄNKEL,

K.: *Krkh.-Forsch.* **2**, 335, (1926). Zit. nach KLINGE 1944. — GERLACH, W.: Die Kreislaufstörungen der Leber. In F. HENKE u. O. LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 5., Teil 1: Leber, S. 80. Berlin: Springer 1930. — GIERTZ, H., u. F. HAHN: Die inverse Anaphylaxie vom Standpunkt der Histamintheorie der Anaphylaxie. *Int. Arch. Allergy* **6**, 23 (1955). — GLOGGENGIESSER, W.: Experimentell-morphologische und systematische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber, nebst Beiträgen experimenteller Leberschädigungen durch Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe. *Virchows Arch. path. Anat.* **312**, 64 (1944). — GODLOWSKI, Z.Z.: Transportation of the anaphylactogenic property by eosinophils. *Brit. J. exp. Path.* **29**, 511 (1948). GRABAR, P.: Grundbegriffe der Immunologie. In P. MIESCHER u. K.O. VORLAENDER, *Immunopathologie in Klinik und Forschung*, S. 1—63. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — GRAUMANN, W.: Untersuchungen zum zytochemischen Glykogennachweis. *Acta histochem. (Jena)* **4**, 29 (1957). — HEIDELBERGER, M.: Chemical constitution and immunological specificity. *Ann. Rev. Biochem.* **25**, 641 (1956). — HOLMGREN, H.J.: Beitrag zur Frage der Genese der Ehrlichschen Mastzellen. *Acta anat. (Basel)* **2**, 40 (1946/47). — IRWIN, J.W., and J. MACDONALD: Microscopic observations of the intrahepatic circulation of living guinea pigs. *Anat. Rec.* **117**, 1 (1953). — KEPPIE, J., and M.G. MACFARLANE: Distribution of antitoxin in the tissues of animals immunized with Cl. welchii-toxin. *Brit. J. exp. Path.* **29**, 458 (1948). — KETTLER, L.H.: Die Leber. In E. KAUFMANN u. M. STAEMMLER, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 12. Aufl., Bd. II/2, S. 913—1260. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958. — KINSELL, L.W., L.M. KOPELOFF, R.L. ZWEMER and N. KOPELOFF: Blood constituents during anaphylactic shock in the monkey. *J. Immunol.* **42**, 35 (1941). — KLINGE, F.: Die Pathologie der Impfschäden. *Virchows Arch. path. Anat.* **313**, 89 (1944). — KLINGE, F., u. H.G. FASSBENDER: Pathologische Anatomie der experimentellen Grundlagen. In HANSEN, *Allergie*, S. 86—115. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — KLINGENBERG, H.G., u. W. MARESCH: Gefahren der passiven Tetanusserumprophylaxe. *Wien. klin. Wschr.* **70**, 606 (1958). — LATTA, H., u. A. KUTSAKIS: Cytotoxic effects of specific antiserum and A-Hydroxycorticosteron on cells in tissue culture. *Lab. Invest.* **6**, 12 (1957). — LETTERER, E.: Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktionen am lebenden Glomerulus des Frosches. *Zbl. norm. Anat., Sonderbd.* zu **59** (1933). — Die allergisch-hyperergische Entzündung. In F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULETS *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 7/1, S. 497. Berlin: Springer 1956. — LETTERER, E., u. G. SEYBOLD: Biopsische und histologische Studien zur Masugi-Nephritis am Frosch. *Virchows Arch. path. Anat.* **318**, 451 (1950). — LIPP, W.: Histochemische Methoden, Sammlung in Einzellieferungen. München: Oldenbourg 1954ff. — LORENZ, S.: Über das Kernglykogen der Leber. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **92**, 437 (1954). — MANZ, R.: Experimentelle Untersuchungen über die hepatotrope Affinität anorganischer und organischer Säuren. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **41**, 225 (1952). — MARESCH, W., u. J.R. MÖSE: Tod in anaphylaktischen Schock nach Übertragung bakterienhaltiger Blut- oder Plasmakonserven. *Zbl. Bakt. I. Org.* **173**, 244 (1958). — MARTIN, et CROIZAT: *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **101**, 50 (1929). Zit. nach SOOSTMEYER 1940. — MAURIAC, P., et M. MOUREAU: La fragilité leucocytaire. *J. méd. franç.* **9**, 243 (1920). — MAUTNER, H., u. E.P. PICK: Zit. nach Gerlach 1930. — MAYERSBACH, H.: Studien an der Leber der Maus nach parenteraler Eiweißzufuhr. *Z. Zellforsch.* **45**, 483 (1957). — MIESCHER, P.: Allergische Immunoreaktionen. In P. MIESCHER u. K.O. VORLAENDER, *Immunopathologie in Klinik und Forschung*, S. 79—91. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — OPIE, E.L.: Osmotic activity of liver cells and melting point of liver. *J. exp. Med.* **99**, 29 (1954); **103**, 351 (1956). — PETERS, TH.: Vitalmikroskopische Beobachtungen über Durchblutungsregulationen in der Rattenleber. *Acta hepat.*

(Hamburg) 4, 28 (1956). — PISCHINGER, A.: Über das Schicksal der Leukocyten. Z. mikr.-anat. Forsch. **63**, 169 (1957). — RATZENHOFER, M., H. G. KLINGENBERG u. E. SCHAUENSTEIN: Untersuchungen über die Gewebsflüssigkeit aus gut- und bösartig veränderten Brustdrüsen und anderen Geweben. Virchows Arch. path. Anat. **326**, 135 (1954). — RATZENHOFER, M., u. W. MARESCH: Über das Vorkommen von Hämagglutininen in der Gewebsflüssigkeit. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 510 (1958). — RATZENHOFER, M., u. E. SCHAUENSTEIN: Weitere biophysikalische Untersuchungen des Gewebssaftes beim Mammacarcinom. Z. Krebsforsch. **58**, 707 (1952). — REBUCK, J. W.: Structural changes in sensitized human erythrocytes observed with the electron microscope. Anat. Rec. **115**, 591 (1953). — ROCHA E SILVA, M.: The role played by leucocytes and platelets in anaphylactic and peptone shock. Ann. N.Y. Acad. Sci. **50**, 1045 (1950). — RÖSSLE, R.: Entzündungen der Leber. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1, S. 243, 1930. — Virchows Arch. path. Anat. **291**, 1 (1933); **311**, 252 (1944). — Die pathologische Anatomie der allergischen Krankheiten des Menschen. In HANSEN, Allergie, S. 1065. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — ROSENTHAL, S. M., and R. C. MILLICAN: The role of fluids, electrolytes and plasma proteins in experimental traumatic shock and hemorrhage. Physiol. Rev. **6**, 489 (1954). — SCHMENGLER, F. E.: Leber und Gallenwege. In HANSEN, Allergie, S. 704. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — SCHRÖDER, J.: Über gesetzmäßige Veränderungen der weißen Blutzellen in hypotoner Flüssigkeit. Z. Zellforsch. **46**, 330 (1957). — SCHUPPLI, R.: Untersuchungen über die allergische Leukopenie. I. Internat. Allergie-Kongr., Zürich, S. 744. Basel: S. Karger 1951. — SEELICH, F., u. L. STOCKINGER: Ein Beitrag zum Problem der Zellform und deren Umwandlung. Z. Zellforsch. **39**, 212 (1953). — Die zytotoxische Wirkung spezifischer Antikörper auf Gewebekulturen. I. Z. Immun.-Forsch. **111**, 1. (1954). — II. Z. Immun.-Forsch. **113**, 271 (1956). — SIEGMUND, H.: Zur anatomischen Pathologie des Serumschocktod. Zbl. allg. Path. path. Anat. **80**, 289 (1943). — SOOSTMEYER, TH.: Glykogengehalt und Zellstrukturen der Leber während des anaphylaktischen Schocks. Virchows Arch. path. Anat. **306**, 554 (1940). — STAEMMLER, M.: Untersuchungen über Vorkommen und Bedeutung der histiogenen Mastzellen im menschlichen Körper unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Frankfurt. Z. Path. **25**, 391 (1921). — STAUB, H., u. K. BUCHER: Zum Mechanismus der Leukopenie nach intravenöser Glykogenzufuhr. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 904. — TARDINI, A.: Le modificazioni della sostanza basophila citoplasmatica e la cariologia della cellula epatica quali indici della funzionalita cellulare e del metabolismo proteico nelle varie malattie del fegato. Arch. Inst. biochim. ital. **17**, 23 (1955). — TÖRÖ, I.: Die humorale Regulierung der Speicherung in der Leber. Acta anat. (Basel) **5**, 311 (1948). — UNDRITZ, E.: Über das Vorkommen von Abbauförmern der Leukozyten im Blut. Fol. haemat. **65**, 195 (1941). — Haematologische Tafeln. Basel: Sandoz 1952. — WAKIM, K. G., and F. C. MANN: Intrahepatic circulation of blood. Anat. Rec. **82**, 233 (1942). — WASER, P., u. W. HUNZINGER: Über die Fixierung von hochmolekularen Kohlehydraten in der Lunge. Experientia (Basel) **7**, 226 (1951). — WEBB, R. A.: The mechanism of anaphyl. leucopeny in dogs. J. Path. (Chicago) **27**, 79 (1924). — WEIL, R.: Zit. nach LETTERER 1956. — Zit. nach GERLACH 1930. — WEISS, H., u. J. TSURU: Über den Einfluß des anaphylaktischen Schockes auf das Blut. Z. Immun.-Forsch. **5**, 516 (1910). — WIEGAND, H.: Die nicht-hämolytischen Bluttransfusionsstörungen, S. 47. Berlin: Springer 1955. — WITTKOWER, E.: Die Veränderungen des Blutes bei der Anaphylaxie. Z. ges. exp. Med. **34**, 108 (1923).

Dozent Dr. W. LIPP, Institut für Histologie und Embryologie

Dozent Dr. W. MARESCH,

Institut für Gerichtliche Medizin, Universität Graz, Universitätsplatz 4