

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Kgl. Universität Milano
[Direktor: Prof. Alberto Pepere].)

Die arteriolosklerotische Leber.

Von

Dott. Cornelio Papp.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Juni 1933.)

Die Beziehungen zwischen Klinik und pathologischer Anatomie der Arteriosklerose sind eher untergeordneter Natur. Die wortführende Wissenschaft bleibt die Klinik; der wechselvolle Verlauf der Arteriosklerosekrankheit, die schweren Symptomenkomplexe, die sie hervorruft, verlangen nach Erklärung, die zum Teil von der pathologischen Anatomie gegeben werden muß. Tatsächlich sind es die mit schweren klinischen Erscheinungen einhergehenden Organarteriosklerosen, über die auch pathologisch-anatomisch am meisten gearbeitet wurde. Die Coronarsklerose mit den Angina Pectoris-Anfällen, die Nephrosklerose mit den verschiedenen Urämieformen, die Basalarteriensklerose des Gehirnes mit den mannigfaltigen nervösen Ausfallserscheinungen — alles Symptomenkomplexe, die sich durch ihre Schwere dem Kliniker aufdrängen — waren die Gebiete, wo auch die pathologische Anatomie am meisten mitgewirkt und das Fruchtbarste geleistet hat. Und wenn man im Gebiet der Arteriosklerose noch wenig erforschte Kapitel entdeckt, können es nur solche sein, die klinisch keine oder wenig Erscheinungen darbieten und dadurch unbemerkt oder kaum beachtet wurden. Es handelt sich allerdings um Kapitel, deren Interesse mehr pathologisch-anatomischer, als allgemein medizinischer Natur ist, die aber, da sie verhältnismäßig neu und unbearbeitet sind, verschiedene Überlegungen erlauben, die für das gesamte Arterioskleroseproblem von Wichtigkeit sind.

Zu diesem Gebiet gehört auch die arterio-arteriolosklerotische Schrumpfleber.

Die Arteriosklerose der Leberarterie wird von den klassischen Autoren als äußerst selten hingestellt. In der Statistik von *Rokytanski*¹ und *Lobstein*² über die Häufigkeit und topographische Verteilung der Arteriosklerose steht die Arteria hepatica zusammen mit der Coronaria gastrica auf dem letzten Platz. In der Statistik von *Houchard*⁴ und der von *Bregmann*³, die auch die Form des Prozesses nach der *Thomaschen* Einteilung berücksichtigt, findet sie keine Erwähnung.

Im Handbuch von *Henke-Lubarsch*⁵ (Band IV, S. 312) erwähnt *Rössle* einen Fall von Endarteritis obliterans der Leberarterienäste mit mäßiger Cirrhose. Der

mikroskopische Befund zeigte bei der 78jährigen Frau umschriebene Herde untergehender Leberzellen, die von Bindegewebe umgeben waren: „weite capillare Gefäße umschlossen in eigentümlicher Weise fast angiomartig die fertigen Narben. Daneben fanden sich endarteritiisch verschlossene Leberarterienäste“.

Was die anderen uns zur Verfügung stehenden pathologisch-anatomischen Sammelwerke anbetrifft, fehlt in ihnen jeglicher Hinweis auf die Erkrankung. Auch im *Foëschen Handbuch*⁶, in welchem die Arbeiten von *Barbacci* über die Arteriosklerose der Milz angeführt sind, wird die unseres Wissens nach im Schrifttum einzig dastehende Arbeit dieses Autors, über die „harte arteriosklerotische Leber“ nicht berücksichtigt.

*Barbacci*⁷ (1913) stellt als Hauptmerkmal der arteriosklerotischen Leber ihre besondere Härte dar. Die Erhöhung der Konsistenz tritt besonders dann zum Vorschein, wenn andere Prozesse hinzutreten, durch die das Organ gewöhnlich weicher wird (fettige Degeneration, Stauung). Die Härte erinnert häufig an die cirrhotische Leber, von der sie jedoch durch das Fehlen der Pseudoläppchenzeichnung und durch andere, hauptsächlich histologische Merkmale unterschieden werden kann. Die Seltenheit der arteriosklerotischen Leber ist nach *Barbacci* dadurch zu erklären, daß die drei Äste der Arteria coeliaca äußerst selten und unter ihnen die Arteria hepatica nur ausnahmsweise sich verändert erweisen.

Nachdem sich das kollagene Bindegewebe in keinem Falle vermehrt fand, mußte eine sonstige Ursache zur Erklärung der Konsistenzverhöhung der arteriosklerotischen Leber gesucht werden. *Barbacci* findet die Ursache in einer starken, oft zonenweise Hyperplasie und Hypertrophie der Gitterfasern. Natürlich wurden in allen Fällen andere Ursachen (Stauung!), die für Proliferation der Gitterfasern beitragen konnten, ausgeschlossen. Der Verfasser nimmt die Möglichkeit einer Umwandlung des präkollagenen Bindegewebes in kollagenes an, schließt aber die Entstehung einer echten „Alterscirrhose“ nicht aus, ohne sie jedoch selbst beobachtet zu haben.

Die Veränderung scheint sich hauptsächlich auf die mittleren Gefäße zu erstrecken und soll nach *Barbacci* die kleinen Arterien der portalen Zwischenräume unversehrt lassen. Oft sind auch die großen Arterien wenig verändert, so daß der Prozeß die mittleren Gefäße zu bevorzugen scheint. Die Veränderungen sind nicht diffus, sondern in einzelnen Zonen verschieden in ihrer Intensität und gehören dem hyperplastischen Typ von *Jores* an.

Die arteriosklerotische Leber soll nach *Barbacci* eine Sonderstellung in der Hinsicht einnehmen, daß sie keine Bindegewebswucherung zeigt. Er führt das auf das doppelte Zirkulationssystem der Leber zurück, wo das funktionelle System das arteriosklerotisch veränderte, nutritive System ersetzen kann. Deswegen leidet auch das Parenchym nicht, ein Grund, weshalb die arteriosklerotische Leber bisher nicht beachtet wurde.

Aus diesem Institut berichtet *Reitano*⁸ (1932) über einen Fall von „Arteriosklerose-Krankheit“. Es handelt sich um eine 74jährige Frau, die in sämtlichen Organen schwerste arteriosklerotische Veränderungen zeigte und an einer Hämatemesis aus einem arteriosklerotischen Magenuleus zugrunde ging. Die Leber erwies sich stark verkleinert, hart, scharfrandig, wog 900 g und zeigte histologisch schwerste arteriosklerotische Veränderungen, hauptsächlich in den kleinsten intraparenchymalen Ästen, vom Typus der Endarteritis obliterans (s. *Rössle* l. c.). Anschließend an diese erwies sich das Parenchym mit nekrotischen Zonen durchsetzt, die eine starke Proliferation der Gitterfasern aufwiesen. Diese „anämischen Nekrosen“ werden von *Reitano* in direktem Zusammenhang mit dem arteriosklerotischen Verschluß der kleinsten Arterien gestellt. Ihre Entstehung soll durch lange Dauer und allmähliches Fortschreiten des Prozesses begünstigt worden und aus der Atrophie der Leberzellen hervorgegangen sein. Auch

konnte sich im Fall *Reitanos*, in dem sämtliche Arterien schwer verändert waren, eine kollaterale Zirkulation nicht ausbilden.

Wir sehen aus den oben angeführten zwei Arbeiten, die unseres Wissens nach die ganze Literatur über die arterio-arteriolosklerotischen Leberveränderungen bilden, daß in wesentlichen Punkten noch Widersprüche herrschen. Nach *Barbacci* sollen die kleinsten Gefäße nie verändert sein, das Parenchym soll keine Schädigungen aufweisen, einzig die Gitterfaserproliferation und die dadurch verursachte Härte soll das typische Gepräge der arteriosklerotischen Leber bilden. Im Falle *Reitanos* war der Prozeß in den kleinsten Arterien ganz außerordentlich schwer, das Parenchym zeigte (wie auch bei *Rössle*) besondere Schädigungen, die dem Organ histologisch ein eigenümliches Bild gaben. Die von *Barbacci* so betonte Gitterfaserproliferation ist bei *Reitano* nur in den nekrotischen Zonen zu finden. Auch bestreitet *Reitano* die Möglichkeit einer Umwandlung in eine Cirrhose, die außer von *Barbacci* auch von *Lubarsch*⁵, wenn auch nur für seltene Fälle, angenommen wird. Über einen Punkt sind sich aber beide Autoren einig: die geringe kollagene Bindegewebsreaktion des arteriosklerotisch veränderten Organs.

Alle diese Widersprüche, sowie die geringen Kenntnisse die wir über die Verbreitung der Leberarteriosklerose, ihren Zusammenhang mit der Arteriosklerose anderer Organe, ihr anatomisch-histologisches Bild, ihren Übergang in die „Altercirrhose“ besitzen, berechtigen zur Wiederaufnahme der Frage. Bevor wir aber diese beantworten, wollen wir an Hand eines großen anatomischen Materials einige Fälle beschreiben, deren Veränderungen besonders eigenartig waren und die als Ausgangspunkt zur Erörterung dienen sollen.

Sechs Fälle, die anatomisch die schwersten Veränderungen zeigten, wurden eingehend studiert. Außer den gewöhnlichen Färbungen wurden in all den Fällen die Färbung auf elastische Fasern (*Weigert*) und die Silberimprägnation der Gitterfasern (*Bielchowsky*) vorgenommen. Die zwei Fälle die ausführlich beschrieben werden, wurden aus diesen ausgewählt, um die verschiedenen Typen der Gefäßveränderung zu demonstrieren. Die tabellarische Zusammenstellung enthält außer den vier übrigen sechs weitere Fälle, in denen die histologische Untersuchung Sklerose der Leberarterienäste erwies. Die ergeben sich aus einem Material von 300 wahllos untersuchten Fällen, die vom Studenten *Tarchetti* durchgeführt wurde, um über die Häufigkeit des Prozesses, seinen Zusammenhang mit der Arteriosklerose von Milz und Nieren einen Anhaltspunkt zu gewinnen. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen und über sie wird später ausführlich berichtet werden.

1. Fall. Sekt.-Prot. Nr. 8507. 80jähriger Mann. *Klinische Diagnose*: Myokarditis. *Anatomische Diagnose*: Reste einer abgelaufenen rechten Interlobitis und Perikarditis. Diffuse Anthrakosis der Lungen und der Hilusdrüsen. Schwere Arteriosklerose der Bauchaorta, der Arteria pulmonaris und ihrer Verzweigungen, sowie sämtlicher kleinen und mittleren Gefäße aller Organe. Diffuse Sklerose des Myokards und der Papillarmuskeln. Hypertrophie des Herzens. Senile Atrophie. Bronchopneumonische Herde.

Regelrechter Knochenbau, guter Ernährungszustand. Ödeme der Beine.

Hirnhäute o. B. Arterien der Hirnbasis schwer sklerotisch verändert. Gehirngröße richtig. Basalganglien und Kleinhirn mit normalen Befund.

Pleurahöhlen frei, Lungen retrahiert. Perikard glatt und glänzend. Herz ungefähr auf das Doppelte, sowohl im transversalen wie im longitudinale Sinne vergrößert, von erhöhter Härte und Gewicht. Am Epikard der vorderen und hinteren Wand sehnige Flecken. Subepikardiales Fett vermehrt, Coronarien geschlängelt. Rechter Ventrikel mehr hypertrophisch wie erweitert. Wanddicke des Conus pulmonaris beträgt $1\frac{1}{2}$ cm. Der stark verbreiterte Pulmonalisstamm enthält zahlreiche atheromatöse Erhebungen. Seine Breite beträgt am Klappenansatz 10 cm (die Aorta in der gleichen Höhe mißt 9,5 cm). Auch der linke Ventrikel hypertrophisch mit erweiterter Höhle. Die Mitralis zeigt arteriosklerotische Verdickungen, sonst ist der Klappenapparat unversehrt. Starke Hypertrophie der Papillarmuskeln, die wie auch das übrige Myokard von sklerotischen Herden durchsetzt sind. Schwere Arteriosklerose der Coronararterien.

Aorta. Schwere ulceröse Arteriosklerose in den unteren Teilen der Deszendenz und der Arteria abdominalis.

Lunge links. Konsistenz, Gewicht und Volumen normal. Die Gefäße am Hilus erweitert und von verminderter Elastizität. Die Hauptäste der Arteria pulmonalis zeigen zahlreiche Lipoidflecken von verschiedener Größe und Ausbreitung, vorwiegend an den Teilungsstellen, dasselbe in den Ästen 3.—4. Ordnung; Bronchialschleimhaut hyperämisch. Schnittflächen von dunkelroter Farbe. Kleinstes Gefäß klaffen, ragen über die Schnittfläche hervor. Geringes Ödem; basale bronchopneumonische Herde.

Lunge rechts. Ähnlicher Befund wie links.

Milz. Normales Volumen, erhöhte Konsistenz, von schwarzroter Farbe. Kapsel gespannt und glatt. Auf dem Schnitt: Stauung, verstärkte Trabekelzeichnung, Pulpa fest.

Nieren. Verkleinert, Kapsel abstrechbar. Oberfläche fein granuliert, getrübt. An den oberen Polen größere Einziehungen, denen an der Schnittfläche Substanzverlust entspricht. Die Grenzen zwischen Rinde und Mark verstrichen. Die Rinde stark verschmälert.

Leber. Verkleinert, hart, wiegt 1000 g. Auf dem Schnitt Parenchym fettig und in trüber Schwellung; Läppchen klein. Gefäße klaffen, Wand verdickt.

Kein wesentlicher Befund an den restlichen Organen.

Histologische Befunde.

Myokard ist mit kollagenem Bindegewebe durchsetzt, das an einigen Stellen Fibroblastenkerne enthält. Die Muskelzellen färben sich kaum, ihr Kern ist in ein bläschenförmiges Gebilde umgewandelt. Die Gefäße sind stark wandverdickt, ihr Lumen äußerst verengt. In ihrer Umgebung sind die Muskelfasern vollkommen bindegewebig umgewandelt.

Lunge. Dilatation der Alveolen, Septen zerrissen. Capillaren erweitert, strotzend mit Blut gefüllt. Das Epithel der kleinen Bronchien ist desquamiert, die Schleimhaut infiltriert. Diffuse Wandverdickung der Lungenarteriolen mit Hyperplasie der Elastica. Die größeren Äste der Arteria pulmonalis zeigen eine polsterförmige Verdickung der Intima, so daß diese an einigen Stellen die Media an Dicke übertrifft. Die Elastica interna ist aufgesplittet und durchsetzt das verdickte subintimale Bindegewebe an den Stellen mit Intimaverdickung; an anderen Stellen erweist sie sich stark verdickt. Die elastischen Fasern der Media sind verminderd; in ihr überwiegen regressive Vorgänge (Vakuolenbildung, hyaline Umwandlung).

Milz. Follikel vermindert. Schwere degenerative Veränderungen der kleinsten Arterien (Hyalinose) mit fast vollkommenem Verschluß. Perivasales Bindegewebe vermehrt. Elastica normal.

Nieren. Fast alle Arterien zeigen starke Proliferation des subintimalen Bindegewebes, die in den kleinen Arterien zu fast vollkommenem Verschluß des Lumens

führt. In den Zonen mit schweren Gefäßveränderungen sind die Glomeruli vollkommen hyalin umgewandelt, das interstitielle Gewebe vermehrt, kleinzellig durchsetzt, das Kanälchenepithel degeneriert und abgestoßen. Die geraden Kanälchen enthalten Blut; um sie herum ist das Bindegewebe stark vermehrt.

Leber. Schwere Atrophie des Leberparenchys. Die Zellbalkchen sind stark verschmälernt, die Zwischenräume verbreitert, die Zellkerne verdoppelt. Während sich die Zellkerne gut färben, erweist sich der Zelleib schwach gefärbt, mit verwischten Rändern. In einzelnen Zonen sind die Zellen völlig verschwunden; sichtbar sind nur die Kerne und das sie umgebende Reticulum (Abb. 1). Auch mit den gewöhnlichen Färbungen ist das stark vermehrte Maschengerüst in den erweiterten

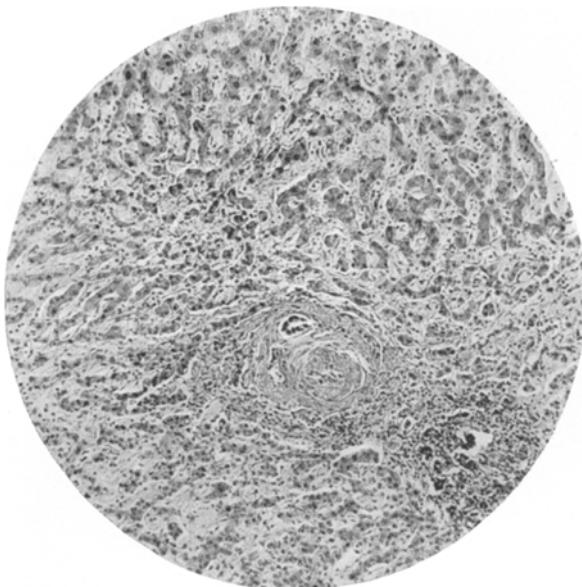


Abb. 1. Verschmälerung der Zellbalken, Wucherung des Reticulums, Sklerose einer Interlobulärarterie im Übersichtspräparat von Fall 1 — Hämatoxylin-Eosin. — Vergrößerung 96mal.

Interstitien gut darstellbar. Ihre Hypertrophie und Hyperplasie wird aber erst richtig durch die Spezialfärbung (*Bielchowsky*) erwiesen (Abb. 2). Die radiären Fasern sind oft auf das Doppelte bis Dreifache verdickt, die umspinnende Fasern pinselförmig verstellt. Im die Zentralvene ist die Vermehrung der Fasern etwas stärker wie gegen die Läppchenperipherie. Stauung ist nicht vorhanden. Bindegewebe der porto-biliären Zwischenräume kaum vermehrt; es besteht ein gewisser Reichtum an Fibroblasten. Wucherung der kleinsten Gallengänge.

Die größeren arteriellen Gefäße ($\frac{1}{2}$ mm Durchmesser) zeigen diffuse Wandverdickung, die mehr die Intima wie die Media betrifft. Die Wandhypertrophie erreicht in diesen Gefäßen jedoch keine höheren Grade, so daß das Lumen dabei genug weit bleibt (270—300 μ). Je kleiner jedoch die Gefäße werden, um so schwerer wird der arteriosklerotische Prozeß, um sein höchstes Ausmaß in den kleinen Arterien der porto-biliären Zwischenräume zu erreichen. Durch die starke Verdickung der Gefäßwand wird die Öffnung in einen schmalen Spalt umgewandelt, der schmal-ovale oder Sterngestalt annimmt. Das Lumen der Arteriolen von 70, 60 und 40 μ

mißt 15,9 und 6 μ . Die stark hypertrophische Gefäßwand läßt keinerlei Struktur erkennen (Abb. 3); sie erscheint in eine homogene Substanz verwandelt, die sich mit Eosin orangengelb, mit Mallory-Chiovenda gelbglänzend färbt (hyalin), in der nur selten Spuren degenerierter Fibroblastenkerne aufzufinden sind. Um die Gefäße findet sich mäßige Vermehrung des elastischen Gewebes, im Gefäße selbst dagegen ist keine Spur der inneren oder äußeren Membran vorhanden (Abb. 3).

Der eben geschilderte Fall erinnert durch die starke Ausbreitung des arteriosklerotischen Prozesses in fast allen intraparenchymalen Gefäßverzweigungen an den von Reitano beschriebenen. Während aber der



Abb. 2. Starke Hypertrophie und Hyperplasie der Gitterfasern. Fall 1. — Bielschowsky — Vergrößerung 270mal.

Tod im Falle von Reitano durch den Prozeß selbst verursacht wurde und so die Bezeichnung einer „Arterio-arteriolosklerose-Krankheit“ berechtigt war, ist er in unserem Falle durch eine Bronchopneumonie erfolgt. Die Ausbreitung des Prozesses kann in Anbetracht des hohen Alters, das der Kranke erreichte, an und für sich nicht wundernehmen, wenn nicht die beiden seltenen Lokalisationen der Arteriosklerose im Lungenkreislauf und in der Leber das Interesse für den Fall erwecken würden. Es liegt nicht im Bereich dieser Arbeit auf die Lungenlokulation einzugehen, über die ja heute eine große Literatur (Frugoni, Brüning, Torhorst, Posselt, De Castro, Aiello, Costa u. a.) besteht, die auch die Läsion im höheren Alter im Bereich der diffusen Arteriosklerose berücksichtigt. Wenden wir uns vielmehr der Arteriosklerose der Leber zu, wie sie in dem oben geschilderten Fall erscheint.

Das makroskopische Bild bot wenig Bemerkenswertes. Am auffälligsten war die Härte und Verkleinerung der Leber, sowie die makroskopisch schon sichtbaren, die Schnittfläche überragenden, dickwandigen, kleinen Gefäße.

Mikroskopisch ist die Ähnlichkeit mit einer Stauungsleber groß. Die atrophischen Zellbalkchen, die verbreiterten Interstitien erinnerten an die Stauungsleber, nur daß eben von einer Blutfülle nichts zu sehen war. Statt mit Blut waren die Interstitien mit den leeren Maschen des Reti-

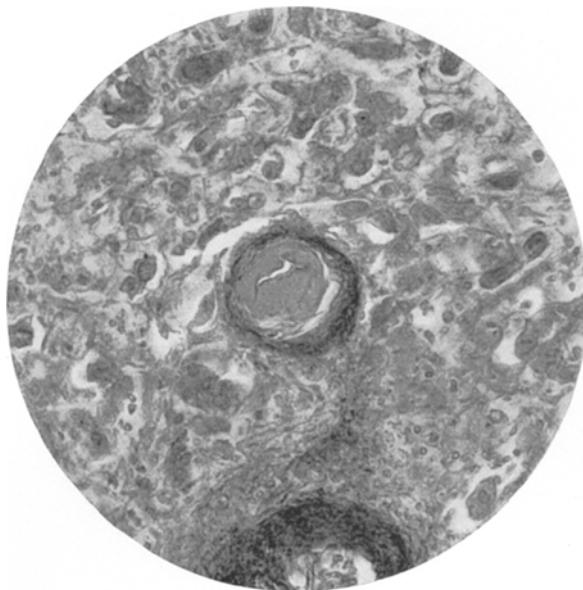


Abb. 3. In dem hyalin umgewandelten, stark verengten Gefäß ist keine Zellstruktur sichtbar. Fall 1. — Weigert-Elastica. — Vergrößerung 350mal.

cums gefüllt, die sich mit der Silberimprägnation als stark hypertrophisch und hyperplastisch erwiesen. Das kollagene Bindegewebe war nur ganz gering vermehrt, eben nur so, daß die porto-biliären Zwischenräume etwas vergrößert erschienen.

Die größeren Gefäße waren wenig verändert; die kleinen und kleinsten Arterien boten dagegen ein Bild, wie es bei der arteriosklerotischen Milz zu sehen ist: eine hyaline Umwandlung der Gefäßwand und Einengung der Öffnung bis zum vollkommenen Verschluß.

Während die Gefäßveränderungen in diesem Fall fast ausschließlich degenerativen Charakter tragen, erscheint die Arteriolosklerose der Leber in unserem nächsten Fall, der hauptsächlich wegen seiner Jugend auffällt, als ein progressiver, zum Gefäßverschluß führender endarteriitischer Prozeß.

2. Fall. Sekt.-Prot. Nr. 8641. 35jähriger Beamter.

Klinische Angaben. Mit 23 Jahren Glomerulonephritis nach Angina. Seit 1 Jahr urämische Krisen. Oligurie, im Harn granulierte Zylinder, keine Erythrocyten. Keine Ödeme. Rest-N 2,75%. Blutdruck 190/125.

Klinische Diagnose. Chronische Nephritis mit Urämie. Arterieller Hochdruck.

Anatomische Diagnose. Reste einer Pleuritis diafragmatica rechts. Seröses, interlobäres Exsudat zwischen Mittel- und Unterlappen rechts. Hypertrophie des linken Ventrikels. Diffuse Arteriosklerose der extra- und intraparenchymalen Gefäße. Sekundäre Schrumpfniere.

Sektionsbefund (im Auszug): Kachektisch aussehende Leiche.

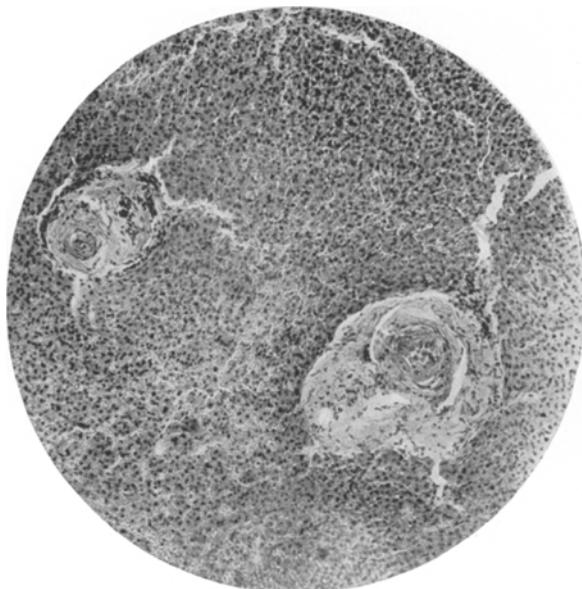


Abb. 4. Obliterierender endarteritischer Prozeß in den kleinsten Gefäßen, schwere Zelldegeneration. Fall 2. — Hämatoxylin-Eosin. — Vergrößerung 110mal.

Meningen o. B. Groß- und Kleinhirn weisen außer Ödem nichts Ungehöriges auf. Basisgefäße verdickt, mit mäßig schweren arteriosklerotischen Veränderungen.

Herz mäßig nach links vergrößert, linke Herzkammer stark hypertrophisch. Das aufgeschnittene Herz zeigt sklerotische Verdickung an der Mitralis, Myokard mit sklerotischen Streifen durchsetzt, getrübt. Coronarien sind verdickt, ihre Lichtung verengt, Wand schwer arteriosklerotisch. Arteriosklerose der Aorta ascendens.

Nieren äußerst verkleinert, von erhöhter Konsistenz, Kapsel schwer abstrechbar. Oberfläche feingranuliert, von dunkelroter Farbe mit kleinster gelblicher Streifenzeichnung. Auf dem Schnitt erscheint die Rinde stark reduziert, das Mark blutreich, getrübt, die Gefäße klaffend, sklerotisch.

Milz verkleinert, mit verdicktem Stroma, fester Pulpa.

Leber nur wenig verkleinert, von etwas erhöhter Konsistenz. Auf dem Schnitt trübe Schwellung, kleinste Gefäße wandverdickt, überragen die Schnittfläche.

Kein wesentlicher Befund an den restlichen Organen.

Histologische Befunde.

Leber. Schwere Atrophie und Degeneration der Leberzellen, deren Kerne oft verdoppelt erscheinen. Der Zelleib färbt sich schlecht und nicht nur die einzelnen Zellen, auch die Zellbälkchen gehen ohne scharfe Grenze ineinander über, so daß im Hämatoxylinpräparat nichts vom Reticulum zu sehen ist. In den Zonen, wo die Zellen ineinanderfließen, verliert das Organ vollkommen seine charakteristische Struktur: nur die Zellkerne nehmen die Färbung an (Abb. 4). Mäßige Stauung um die Zentralvenen hauptsächlich in den subkapsulären Zonen. Portale Räume leicht verbreitert durch geringe Bindegewebsvermehrung. Im Präparat nach *Bielschowsky* zeigen sich die Gitterfasern mäßig hyperplastisch. Es sind mehr die



Abb. 5. Wucherung und Aufsplitterung der Elastica interna. Perifarperiolare Sklerose in den kleinsten Gefäßen in Fall 2. — *Weigert-Elastica*. — Vergrößerung 240mal.

umspinnenden Fasern, die sich verdoppelt und verdreifacht erweisen, oft pinsel förmig verästeln, ohne aber an Dicke zuzunehmen. Auch die radiären Fasern sind eher zahlreich als verdickt.

Die größeren Arterien (300—400 μ) sind mäßig wandverdickt durch subintimale Bindegewebsproliferation. Die Wanddicke übertrifft immer den halben Durchmesser der Gefäßlichtung. In all diesen Gefäßen fehlen die Zeichen einer fettigen Degeneration. Auch der Befund in den mittleren (180 μ) Arterien unterscheidet sich nur insofern von den oben beschriebenen, als die Gefäßwand sich an einigen Stellen mit Sudan III rötlich färbt.

Besonders schwer sind die Veränderungen der Präcapillaren und der kleinen Arteriolen (20—30 μ) der portalen Zwischenräume (Abb. 4). Die Wandverdickung erfolgt auch hier durch Fibroblastenproliferation aus dem subintimalen Bindegewebe und führt zu einer starken Einengung der Gefäßöffnung oder zum vollständigen Gefäßverschluß. Auch die schon verschlossenen Gefäße zeigen keine Degenerationsvorgänge, so daß sie durch ihren Fibroblastenreichtum eher an Nieren glomeruli erinnern. Nur hier und da besteht in den veränderten Gefäßen Vakuolen-

bildung oder Homogenisierung der gewucherten Zellen, aber auch das in geringem Maß. Die Elastica interna erweist sich öfters verdickt, in den verschlossenen Gefäßen jedoch ist sie vollständig aufgesplittet und erfüllt mit ihren Fasern die gewucherte Intima (Abb. 5). Die Elastica externa ist unverändert. Um die Gefäße herum und hauptsächlich in den portalen Räumen sind die elastischen Fasern vermehrt. Nur in wenigen dieser kleinen Gefäße zeigt die Sudanfärbung degenerativen Vorgänge.

Niere. Die Glomeruli sind zum Teil hyalin umgewandelt, zum Teil besteht in ihnen eine Vermehrung der Kerne. Die Kapsel ist verdickt, ihre Epithelien vermehrt und abgestoßen. Um die Kapsel herum besteht öfters eine manschettenförmige Zunahme des kollagenen Bindegewebes. Das Epithel der Tubuli ist degeneriert und abgestoßen, die Tubuli häufig cystisch erweitert, durch Bindegewebswucherung voneinander getrennt. Das Bindegewebe, das die Tubuli umgibt, ist öfters parvicellular infiltriert. Die Gefäßveränderungen sind ähnlich wie in der Leber, nur noch in erhöhtem Maß, indem auch die größeren Gefäße durch Intimawucherung verschlossen sind. Außerdem besteht auch um die Gefäße herum eine starke Zunahme des kollagenen Bindegewebes. Degenerative Vorgänge in den veränderten Arterien fehlen vollkommen.

Milz. Follikel an Zahl vermindert, starke Zunahme des Reticulums. Auch die Milzarterien zeigen schwere Veränderungen, nur herrschen hier, hauptsächlich in den centrofollikulären Arterien, regressive Vorgänge (Hyalinose) vor. *Magen.* Die Schleimhaut ist oberflächlich parvicellular infiltriert. Die Gefäße der Subserosa zeigen keine Veränderungen. *Nebennieren.* Die Rinde ist etwa um $\frac{1}{4}$ ihrer Breite vergrößert. Die kleinen Gefäße erweisen sich etwas wandverdickt. *Lunge.* Mäßige venöse Stauung. Bronchialschleimhaut diffus infiltriert. Die Gefäße sind normal. *Myokard.* Das Myokard ist stark mit Bindegewebe durchsetzt und entartet. Der absteigende Ast der linken Coronararterie zeigt starke Intimaproliferation mit Aufsplitterung der Elastica interna und Reduktion des Gefäßlumens; die gewucherte Intima ist arm an zelligen Elementen und zeigt hier und da Vakuolenbildung. Die kleinen Gefäße sind kaum verändert.

Wie in unserem ersten Fall erscheint auch im eben beschriebenen die arteriolosklerotische Leber als eine Teilerscheinung eines diffusen Prozesses, der mit besonderer Schwere die intraparenchymalen Arterien der Nieren, Leber, Milz und des Herzens ergriffen hat. Dagegen sind an Magen und Lungengefäßen keine Veränderungen zu finden.

Die Schwere des Prozesses beim jugendlichen Individuum ist durch die chronische Nephritis mit ihren hohen Reststickstoffwerten, durch die mit diesen einhergehende Hypertension teilweise zu erklären; nur teilweise aber, weil wir auch in diesem Fall, wie sonst bei der jugendlichen Arteriosklerose überhaupt, ohne den konstitutionellen Faktor nicht auskommen.

Die Leber war in diesem Fall makroskopisch noch weniger verändert wie im Fall 1; kaum verkleinert und bei mäßiger Konsistenzerhöhung ließ sie aber an der Schnittfläche die wandverdickten kleinen Gefäße erkennen.

Auch das histologische Bild war nicht das der Verschmälerung der Zellbälkchen, sondern entsprach einer schweren diffusen Degeneration der Zellen. Durch die trübe Schwellung des Parenchyms verschwindet das Interstitium, die Trabekel fließen ineinander über, so daß stellenweise

die Leberstruktur gar nicht zu erkennen ist. Nur das *Bielchowsky*-Präparat weist die Hyperplasie der Gitterfasern auf, die aber im großen und ganzen geringer ist wie im ersten Fall. Die schwere Degeneration ist zweifellos die Folge des toxischen Nierenprozesses und steht mit den Gefäßveränderungen in keinem ursächlichen Zusammenhang.

Was das mikroskopische Bild der kleinsten Gefäße anbelangt, zeigt es den Befund einer proliferierenden Arteriosklerose; in ihm überwiegen die progressiven Prozesse so stark über die regressiven, daß die Gefäßveränderungen vielmehr an eine generalisierte Endarteritis obliterans (s. Fall von *Rössle*), wie an eine gewöhnliche Arteriosklerose erinnern. Wir wissen jedoch, daß dies bei der jugendlichen Arteriosklerose auch oft der Fall ist. Die Proliferation, die vom subintimalen Bindegewebe ausgeht, erstreckt sich auch auf die Elastica interna, die sich aufsplittert und mit ihren Fasern die wuchernde Intima durchsetzt. Das Lumen ist gar nicht vorhanden, so daß die Arteriolen durch ihre Knäuelbildung mehr an Nierenglomeruli wie an verschlossene Gefäße erinnern.

Unser dritter Fall weißt in seinem anatomisch-histologischen Verhalten viel Ähnlichkeit mit den übrigen zehn tabellarisch zusammengestellten Fällen auf, so daß zu gleicher Zeit auch auf diese eingegangen werden soll (s. Tabelle 1). Das makroskopische Bild der Leber bot nichts, was irgendwie für arteriolosklerotische Leberveränderungen charakteristisch gewesen wäre. Die mikroskopische Untersuchung, die tatsächlich positiv ausfiel, wurde nur in Anbetracht der schweren arteriosklerotischen Veränderungen der anderen Organe durchgeführt.

Die Deutung des mikroskopischen Befundes war durch die gleichzeitig bestehende Stauung etwas erschwert. Wir erwähnten bereits bei unserem ersten Fall, daß die Leber im histologischen Präparat durch die Verschmälerung der Zellbalken, Verbreiterung der Interstitien große Ähnlichkeit mit einer Stauungsleber hatte, nur daß eben von einer Blutfülle weder in den Capillaren, noch in den Venen nichts zu sehen war. Bei Fall 3 war dagegen, bei demselben histologischen Befund wie in den Fällen 1, 5, 7, 10, 12 (alle ohne Stauungszeichen!), noch eine mäßige centroacinöse Stauung vorhanden, die auch in den Fällen 4, 6, 11 nicht fehlte; nirgends erreichte sie jedoch solche Grade, daß es zu Stauungsnekrosen oder zur Vermehrung des kollagenen Bindegewebes gekommen wäre. Die Auswirkung der beiden Prozesse — der Stauung und der Arteriolosklerose — können wir bei Stase mäßigen Grades so voneinander unterscheiden, daß wir die Läppchenperipherie untersuchen, wohin die centroacinöse Blutfülle nicht hinreicht. Bei der Stauung ohne Gefäßveränderungen bleibt hier das histologische Bild normal und die durch die strotzenden Capillaren im Läppchenzentrum erweiterten Zwischenräume zeigen sich an der Läppchenperipherie unverändert. Bei der arteriolosklerotischen Leber ergreifen dagegen die Veränderungen sowohl Läppchenperipherie wie Läppchenzentrum in einer diffusen, gleichmäßigen Art, da sich ja die

Tabelle 1.

Nr.	Protokoll-Daten	Anatomische Diagnose (Auszung)	Makroskopische Leberveränderungen	Mikroskopische Leberveränderungen			Milz (mikroskopisch)	Andere Organe (mikroskopisch)
				Parenchym	Gefäße	Niere (mikroskopisch)		
3	8553 67 Jahre Mann	Generalisierte Arteriosklerose. Arterio-arteriolosklerotische Schrumpfnieren. Totale Herzhydrouphie	Volumen, Konsistenz normal. Trübe Schwelling, Stauung	Mäßige Stauung. Schwere Zellen, atrophie. (Pseudo-) Hyper trophy des Reticulum (s. Abb. 6)	Mittlere Gefäße. Wand verdickt. Kleinstes Gefäße hyalin umgewandelt. Elastica aufgesplittet. Periarterielle Sklerose	Arteriolosklerose Glomeruli hyalin	Hyaline Umwandlung sämtlicher Arteriolen	Coronararterien nur wenig verändert. Arteriosklerose der Lungengefäße, mehr der Bronchialarterien wie der Pulmonalisäste
4	6829 77 Jahre Mann	Schwere Arteriosklerose, Arteriosklerotische Schrumpfnieren. Herzdiastilation	Verkleinert. Chronische Stase mit fetiger Degeneration. Kleinste Arterien verdickt	Stauung. Atrophie der Zellen. Abnutzungspigment. Reticulum normal	Mäßige Verdickung der Wand in den größeren Ästen. Gefäßelastica verdickt und zerstört. Periarterielle Sklerose. Schwerste arteriosklerotische Veränderungen der kleinen (100 μ) und mittleren (60 μ) Gefäße mit lipoider Degeneration, Intimaproliferation und Einengung des Lumens	Arteriosklerose der mittleren Gefäße. Glomeruli zum Teil hyalin	—	—
5	8804 70 Jahre Frau	Diffuse Arteriosklerose der Aorta, des Herzens, der Nieren. Mönckardsklerose. Herzhypertrophie. Nierensteine	Stark verkleinert, erhärtet (1000 g). Linker Leberlappen deformiert verdünnt, dunkel. Läppchenbildung klein	Atrophie und Verschmälerung der Balkchen. Leichte Bindgewebsvermehrung der portalen Räume. Starke Hypertrophe und Hyalinplasie des Reticulum	Arteriosklerotische Veränderungen der kleinen (100 μ), mittleren (60 μ) und großen (40 μ) Gefäße mit lipoider Degeneration, Intimaproliferation und Einengung des Lumens	—	—	—

6	8927 75 Jahre Frau	Bronchopneumonie, Herzinsuffizienz. Diffuse Arteriosklerose	Verkleinert, mäßige Stauung. Erhöhte Kon- sistenz. Braune Atrophie	Stauung, Abnutzungspigment. Geringe Reticulumvermehrung	Kleinste Gefäße, zum Teil hyalin. Andere o. B.	Hyaline Degeneration der kleinsten Gefäße und Obliteration
7	9007 61 Jahre Mann	Eitrig fibrinöse Pleuritis nach Nephrektomie	Fettige Degeneration, trotzdem Kon- sistenz erhöht	Fettige Degenera- tion der Zellen. Zellbalken ver- schmälert, Reticulum vermehrt	Subintimale Bindegewebs- proliferation, lipoide Degene- ration der mitt- leren Gefäße	Degeneration der Epithelien. Gefäße o. B.
8	8951 71 Jahre Mann	Myokardsklerose. Herzinsuffizienz. Diffuse Arteriosklerose	Verkleinert, mit erhöhter Konsistenz (1100 g)	Wenig verändert. Nur an einigen Stellen Atrophie der Zellbalken	Arteriosklerose der größeren und mittleren Gefäße hyperplastisch, wie degenerativ	Stauung. Gefäße kaum verändert
9	8987 61 Jahre Mann	Arteriosklerose der Gehirn- gefäße. Gehirnblutung	Fettige Degene- ration, erhöhte Konsistenz	Fettige Degenera- tion der Zellen. Verschmälerung der Zellbalken. Reticulummäßig vermehrt	Mittlere und kleine Gefäße stark verengt. Lipoide Degenera- tion der gewucherten Intima	Schwere arterio- sklerotische Ver- änderungen der mittleren Gefäße
10	9040 72 Jahre Mann	Schwere Arterio- sklerose der Gehirngefäße. Senile Atrophie der Organe. Gehirnblutung	Stark verklei- nert und erhartet (950 g) von glo- biger Form. Par- enchym dunkel, Läppchen klein	Kleinste Gefäße in hyaliner De- generation fast vollkommen verschlossen	Arterien zum größten Teil mit schweren arterio- sklerotischen Veränderungen	

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Protokoll-Daten	Anatomische Diagnose (Auszug)	Makroskopische Leberveränderungen	Mikroskopische Leberveränderungen		Niere (mikroskopisch)	Milz (mikroskopisch)	Andere Organe (mikroskopisch)
				Parenchym	Gefäße			
11	9055 68 Jahre Frau	Pleuropneumonie, Ausgeheilte Pankarditis, rheumatische Myokard-sklerose. Arteriosklerose. Schrumpfnioren	Muskatnußleber	Centroacinöse Stauung. Am Rand der Lobuli stark wandverdickt, Intima-schmäler, Reti-culum stark vermehrt, ohne Stauungszeichen	Sämtliche Gefäße stark wandver-dickt, Intima-proliferation, Media atro-phisch. Hyaline Degeneration der kleinsten Arterie in den portalen Zwischen-räumen	—	—	—
12	8810 81 Jahre Mann	Cystitis, Urethritis, Hydronephrose, durch Prostata-hyperplasie. Schwere Arterio-sklerose des Gehirns, des Herzens, der Aorta und Nieren	Verkleinert, scharfrandig, erhöhte Kon-sistenz. Trübe Schwellung, Stauung	Degeneration der Zellen, Reti-culum mäßig vermehrt. Geringe Stauung	Mittlere Gefäße mit stark ver-dickter Intima in hyaliner Degene-ration. Media atrophisch mit gut konser-vierten Zellelementen	—	—	—

Hypertrophie und Hyperplasie des Maschennetzes in der ganzen Leber auswirkt. Am sichersten ist die Unterscheidung mit der Silberimprägnation zu treffen, durch die bei der Stauung die hypertrofischen zentralen Gitterfasern von der starken Hypertrophie und Hyperplasie des gesamten Reticulums bei Arteriolosklerose leicht unterscheidbar sind. Selbstverständlich muß, um eine sichere Unterscheidung treffen zu können, einer von den beiden Prozessen vorherrschen. Bei den Fällen 3, 4, 6, 11 unseres Materials handelte es sich um Fälle mit schweren, diffusen

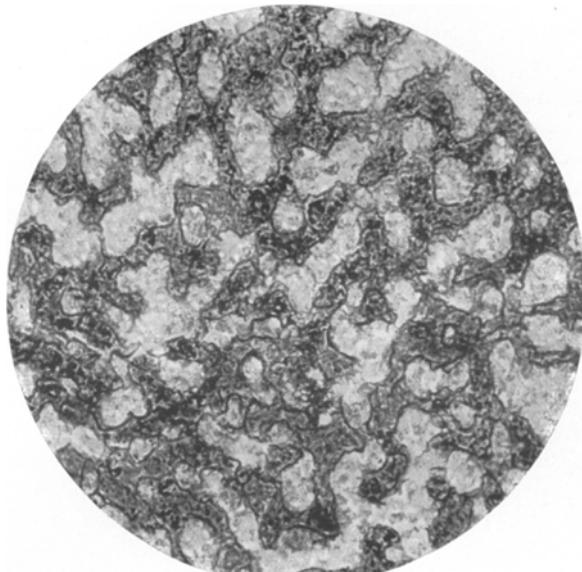


Abb. 6. (Pseudo-?) Hypertrophie der Gitterfasern, schwerste Zellenatrophie in Fall 3.
— Bielchowsky, — Vergrößerung 200mal.

arteriolosklerotischen Prozessen und nur mit mäßiger zentraler Stauung, die noch keine Veränderung im Parenchym hervorgerufen hat.

Was das *Bielchowsky*-Präparat von Fall 3 anbelangt, läßt es eine ziemliche Verdickung aller Gitterfasern erkennen, sowohl der radiär im Sinne der Blutcapillaren verlaufenden wie auch der die Zellen umspinnenden, ohne aber von einer besonderen Vermehrung der Fasern sprechen zu können. Die schwere Atrophie des Parenchyms (s. Abb. 6) läßt in diesem Fall an eine Pseudohypertrophie der Gitterfasern denken, um so mehr, da die Zwischenräume der Zellbalken statt mit Gitterfasern gefüllt, sich leer erweisen. Auf jeden Fall ist er der einzige, der keinen besonders typischen Befund ergibt und der sich sowohl von den bisherigen Fällen (im Fall 1 Hypertrophie und Hyperplasie, im Fall 2 eher Hyperplasie der Gitterfasern) sowie auch von den restlichen, tabellarisch zusammengestellten unterscheidet.

Das Bindegewebe war im Fall 3 leicht vermehrt, ebenso wie im Fall 5 und im Fall 2. Es handelt sich in all diesen Fällen um Bindegewebsproliferationen geringster Art, die sich in einer Kapselverdickung des Organs, einer leichten Verbreiterung der interlobulären Räume und einer perivasalen Sklerose (Fall 4) äußern. In keinem der Präparate war irgendwie eine auffällige kollagene Sklerose sichtbar, wie wir sie bei anderen arteriolosklerotischen Organen (Herz, Niere, Milz usw.) zu sehen gewohnt sind.

Das venöse System, sowohl die Porta wie die Interlobularvenen, scheint unter den arteriellen Veränderungen nicht zu leiden; eine geringe Bindegewebsvermehrung findet sich hier und da auch um die Venen. Dasselbe gilt übrigens von den Gallengängen, wo wir außer Proliferationsvorgängen manchmal auch Wandverdickungen, hauptsächlich der größeren Äste, feststellen konnten.

Nachdem wir die 12 Fälle von Leberarteriolosklerose beschrieben haben, wollen wir nun an Hand der gemeinsamen Veränderungen, die unsere Fälle aufweisen, das anatomisch-histologische Bild der Krankheit darstellen. Die Veränderungen sind makroskopischer und mikroskopischer Art.

Die makroskopischen Veränderungen sind am wenigsten charakteristisch. Durch sie ausschließlich kann die Diagnose der arterio-arteriolosklerotischen Leber kaum gestellt werden. Auf jeden Fall können diese, hauptsächlich in Gegenwart einer diffusen Arteriosklerose, uns zur histologischen Untersuchung des Organs veranlassen, durch die uns dann die sichere Antwort gegeben wird.

Die besondere Härte des Organs wurde schon durch *Barbacci* hervorgehoben und wurde richtig als zusammenhängend mit der Wucherung der Gitterfasern erkannt. In unseren Fällen könnten wir sie 9mal feststellen; öfters handelte es sich nur um eine leicht erhöhte Konsistenz, ein Befund, der besonders in den Fällen auffällig erschien, in denen zu gleicher Zeit andere Prozesse, die die Konsistenz des Organs erniedrigten, vorhanden waren (s. *Barbacci*), so z. B. im Fall 9, in dem die Härte des Organs trotz der fettigen Degeneration deutlich hervortrat. Andererseits können Konsistenzerhöhungen anderen Ursprungs, durch das Fehlen der Bindegewebswucherung (Cirrhose), oder der Stauung (Stauungsleber im zweiten Stadium) leicht ausgeschlossen werden. Schwerer wird das bei den nicht arteriosklerotischen Atrophien (durch chronische Enterocolitis, Amoebiasis usw.), in denen die Leber ebenfalls durch die Gitterfaserwucherung erhärtet erscheint (*Foltz*⁹).

Im Zusammenhang mit der Härte finden wir zwei andere wichtige makroskopische Merkmale des Organs: die Verkleinerung und die Gewichtsverminderung. Gewöhnlich ist das ganze Organ gleichmäßig verkleinert, oft ist aber die Verkleinerung nur auf einen Lappen beschränkt (s. Fall 4). In diesen Fällen erscheint das Organ deformiert,

rundlich oder abgeplattet, jedoch immer scharfrandig. Die Gewichtsreduktion kann ziemlich beträchtlich sein. Öfters wiegt die Leber kaum mehr wie 1000 g, im Fall 10 wog sie 950 g, im Fall von *Reitano* 900 g. Diese Veränderungen der arteriolosklerotischen Leber werden durch die Zellenatrophie verursacht, auf deren Bedeutung wir bei den histologischen Merkmalen noch zurückkommen werden.

Auf dem Schnitt erscheint die Läppchenbildung klein, und in zwei Fällen (Nr. 1 und 2), in denen der Prozeß besonders schwer war, zeigen sich die kleinen Gefäße makroskopisch klaffend, wandverdickt. Ebenso wichtig sind die negativen Merkmale, die wir bereits hervorgehoben haben, als von der Härtezunahme des Organs gesprochen, und die auf der Schnittfläche besser zu sehen sind. Am wichtigsten unter ihnen ist das Fehlen jeglicher Bindegewebswucherung (Cirrhose, Stauung), die zu all den oben beschriebenen Merkmalen führen kann. Die Oberfläche der arteriolosklerotischen Leber bleibt jedoch immer glatt, da ja eine Bindegewebswucherung fehlt.

Das histologische Bild wird durch die Gefäßveränderungen beherrscht. Diese erstrecken sich in den schweren Fällen (s. *Reitano* und die Mehrzahl der von uns beschriebenen Fälle) in diffuser Weise auf alle arteriellen Verzweigungen, besonders auf die kleinen interlobulären Äste. Die von *Barbacci* als typisch beschriebenen Lokalisationen, mit den schwersten Veränderungen in den mittleren, und Abnahme derselben gegen die großen und kleinen Arterien, konnten wir in keinem Falle feststellen (s. auch *Reitano*). In unseren schweren Fällen (Nr. 1, 2, 3, 5, 9, 10, 11) ergriff der Prozeß sämtliche intraparenchymalen Arterien, während er in den anderen Fällen hauptsächlich in den größeren Zweigen (Nr. 4, 7), in den interlobulären Arteriolen (Nr. 6), oder ausschließlich in den großen und mittleren Ästen (Nr. 8) lokalisiert blieb. Bei der diffusen Form der Leberarteriolosklerose ändert sich das anatomische Bild der Gefäße, je nach Größe der betroffenen Arterien. Während in den mittleren Ästen die degenerativen Veränderungen nur gering sind und der Befund öfters nur eine mäßige Wucherung des subintimalen Bindegewebes, mit einer atrophisch, dünnen Media aufweist, finden wir in den kleinen Gefäßen eine vollkommen hyaline Umwandlung, wie das bei der Arteriolosklerose der Nieren und der Milz der Fall ist. Ausnahme bildet nur Fall 2, in dem der proliferative, zum vollkommenen Gefäßverschluß führende Charakter des Prozesses, ohne jegliche Degenerationsvorgängen sämtliche Arterie, von den großen bis zu den kleinsten, in diffuser Weise ergriffen hat. Die häufigste histologische Form war allerdings diejenige, bei welcher Degenerations- und Proliferationsvorgänge in gleichem Maße am Prozeß mitgewirkt haben. Was die Veränderungen der elastischen Membran betrifft, die sich in Aufsplitterung, Verdickung oder vollkommenem Verschwinden in den hyalin umgewandelten Gefäßen äußerten, wurden diese bei der Beschreibung der Fälle bereits ausführlich erörtert.

Wie schon von *Barbacci* hervorgehoben, ist die Verteilung der Arteriolosklerose der Leber im Organ selbst keine gleichmäßige. Einige Bezirke sind mehr ergriffen, andere weniger, es gibt sogar welche, die gänzlich vom Prozeß verschont bleiben. So waren die Veränderungen im deformierten atrophen linken Leberlappen von Fall 5 ungleich schwerer, wie die im entsprechenden rechten Lappen. Im allgemeinen unterscheidet sich der Gefäßprozeß der arteriolosklerotischen Leber in seinem anatomischen Bild keineswegs von dem der Nieren- oder Milzarteriolosklerose. Die Gefäßveränderungen bilden zweifellos den wichtigsten Teil des histologischen Befundes, ohne die keine Diagnose gestellt werden kann. Am meisten Interesse verdienen jedoch die Veränderungen des Parenchyms und der Gitterfasern, die genug auffällig sind, um der arteriolosklerotischen Leber im mikroskopischen Bild ein typisches Gepräge zu verleihen.

Die Zellbalken erweisen sich verschmälert mit verschwommenen Rändern, das Protoplasma der einzelnen Zellen nimmt schlecht die Farben an. Die Grenzen zwischen den Zellen sind verschwunden, die Trabekel sind in eine homogene Substanz umgewandelt, in der nur die Zellkerne, öfters auf das Doppelte vermehrt, an die Zellstruktur erinnern. Die Zellenatrophie ist oft so hochgradig, wie sie nur in den Fällen kommt, in denen eine zwischen den Zellbalken gelagerte Substanz eine Kompression des Parenchyms verursacht (Amyloidose, Stauung). Fast in keinem unserer Fälle fehlt das histologische Bild einer mehr-minder schweren Atrophie der Leberzellen. In einem einzigen Fall (Nr. 2) tritt sie nicht auffällig zum Vorschein, in dem das Parenchym sich schwer degeneriert erwies. Da in diesem Fall, der der einzige relativ junge ist, die Leber auch makroskopisch nur wenig verändert war, ist bei der Zellenatrophie der Verdacht berechtigt, ob diese, wenigstens teilweise, nicht als Alterserscheinung aufzufassen sei.

Zwischen den 300 von uns in verschiedenem Alter, bei verschiedenen Krankheiten wahllos vorgenommenen histologischen Leberuntersuchungen fanden sich zahlreiche Fälle, die älter wie 60 Jahre waren. In keinem dieser Fälle, in denen die Sklerose der intrahepatischen Arteriolen fehlte, konnten wir die so charakteristischen Zellbalkenatrophie feststellen, die dagegen bei den anderen Fällen mit Gefäßveränderungen fast immer vorhanden war. Bei gleichzeitiger Gegenwart einer schweren parenchymatösen Degeneration kann die Schwellung der Zellen das Erkennen der Atrophie äußerst schwierig gestalten. Auch im Fall 2 verdeckte die Degeneration die Zellenatrophie, in dem die geschwollenen Zellbalken ineinanderflossen und jegliche Leberstruktur verschwinden ließen. Das es nicht das jugendliche Alter, sondern die schwere Degeneration war, die das histologische Bild der Zellenatrophie unkenntlich machte, beweist ein anderer, jüngst beobachteter Fall.

Es handelt sich um eine 30jährige Frau, die mit Konvulsionen, welche seit 2 Stunden anhielten, auf die Aufnahmestation gebracht wurde. Der Tod trat

bald nach der Aufnahme ein. Die anatomische Diagnose (Prot. Nr. 8924) lautete: Vorwiegend linksseitige Herzhypertrophie, wahrscheinlicher Abortus, schwere fettige Degeneration der Nieren, mäßige Degeneration der Leber, Gehirnblutung in der Brücke, Bronchopneumonie.

Makroskopisch erwies sich die Leber von normaler Größe, das Parenchym in trüber Schwellung, blutreich. Die histologische Untersuchung von Nieren, Leber, Milz und Gehirn ergab diffuse Veränderungen in den kleinen Gefäßen, mehr degenerativer wie proliferativer Natur (die Untersuchungen über den Fall sind noch nicht abgeschlossen; über ihn wird in anderem Zusammenhang berichtet werden).

Auch in diesem Fall bot das histologische Bild die typischen Veränderungen der arteriolosklerotischen Leber. Die Zellbalken waren verschmälert, die Zwischenräume erweitert, ohne Stauung, mit dem proliferierenden Reticulum erfüllt.

Der eben angeführte Fall beweist klar, daß die atrophenischen Veränderungen der Leberzellen keineswegs an das Alter gebunden sind (*Levi*¹⁰, *Frischmann*¹¹), vielmehr mit pathologischen Zuständen zusammenhängen. Da die Zellenatrophie der Leber in fast keinem unserer Fälle vermißt wurde, müssen wir den Befund bei der histologischen Diagnose der arteriolosklerotischen Leber als äußerst wichtig einschätzen.

Schon mit den Normalfärbcungen fällt die starke Wucherung des Maschennetzes auf, welches die erweiterten intertrabekulären Räume erfüllt. Das Ausmaß dieser Wucherung kann jedoch erst mit der Silberimprägnation richtig eingeschätzt werden. Im *Bielchowsky*-Präparat erweisen sich die Gitterfasern verdickt, an Zahl vermehrt, mit geschlängeltem Verlauf und bilden ein enges verfilztes Netzwerk sowohl um die Zellen und die Trabekel herum, wie auch in den portalen Räumen und längs der Capillaren. Die Hypertrophie und die Hyperplasie dieser Fasern bildet einen fast nie fehlenden typischen Befund bei unseren Fällen. Wir müssen uns jetzt fragen, wie weit dieser Befund als pathognomonisch für die arteriolosklerotische Leber betrachtet werden kann.

Die Häufigkeit, mit der die Hypertrophie und Hyperplasie der Gitterfasern im histologischen Bilde verschiedener Leberaffektionen wiederkehrt, würde es an und für sich nicht erlauben, diesem Befund eine besondere Wichtigkeit beizumessen. Alle die Prozesse, die zu einer Härtezunahme des Organs und zur Bindegewebswucherung führen, sind auch mit einer Proliferation des retikulären Systems verbunden. So verursacht die chronische Stauung, die Cirrhose, schon in den Anfangsstadien, in denen noch keine Bindegewebswucherung vorhanden ist eine Zunahme der Gitterfasern (*Herxheimer*). Deshalb werden diese von vielen Autoren auch als Vorstadium des kollagenen Bindegewebes, als mesenchymale Fasern, die im embryonalen Zustand geblieben sind, angesehen, die unter bestimmten pathologischen Bedingungen sich in kollagenes Bindegewebe umwandeln können (*Rössle-Joshida*¹², Schrifttum s. bei *Bruni*¹³). In der Tat können wir im histologischen Bild öfters eine direkte Kontinuität zwischen Gitter- und kollagenen Fasern feststellen; auch nehmen dieselben Fasern, die sich mit Silber imprägnieren, oft das Rot der *van Giesonschen* Färbung an (*Barbacci*). Der enge Zusammenhang zwischen dem retikulären und kollagenen Gewebe ist nicht nur anatomischer, sondern auch physiologischer Natur. So konnte *Usuelli*¹⁵, der die Wundheilungsvorgänge in der Leber studierte, feststellen, daß das kollagene Bindegewebe, welches den Substanzverlust ersetzt, zum Teil aus dem schon vorhandenen kollagenen Gewebe, zum anderen Teil aber durch Umwandlung und Wachstum der Gitterfasern gebildet wird.

Die enge Verwandtschaft, die zwischen den beiden Systemen des Leberstromas besteht, soll nach *Barbacci* dazu berechtigen, die Vermehrung der Gitterfasern in der arteriolosklerotischen Leber als Vorstadium einer Alterscirrhose aufzufassen. Mit anderen Worten: er nimmt die Möglichkeit an, daß die arteriolosklerotische Leber mit der Zeit eine cirrhotische Leber werden kann, ohne aber selbst solche Fälle beobachtet zu haben. Auch *Lubarsch*⁵ ist der Ansicht, daß es „eine seltene Form von Lebercirrhose durch selbständige Arteriosklerose, also eine arteriosklerotische Schrumpfleber“ gibt.

Unser Material, mit Ausnahme eines einzigen Falles, stammt von Kranken in hohem Alter. Zwei von ihnen haben das 80. Jahr überschritten, fünf befanden sich zwischen 70—80, vier zwischen 60—70 Jahren. Das histologische Bild bleibt sowohl bei den jüngeren (30 und 35 Jahre) wie bei den alten und ganz alten Fällen immer das gleiche. Eine Wucherung des kollagenen Gewebes, abgesehen von einer Vermehrung leichtester Art, konnten wir auch bei 80jährigen Greisen nicht feststellen, bei welchen die Leberarteriolosklerose doch bestimmt seit verschiedenen Jahrzehnten bestand. Also kann eine Umwandlung der Gitterfasern in kollagenes Gewebe in unseren Fällen nicht angenommen werden. Im Gegenteil, wir müssen diese Möglichkeit nicht nur im Sinne einer *Morgagni-Laennec'schen Cirrhose (Reitano)*, sondern auch im Sinne einer arteriolosklerotischen Sklerose der Leber unbedingt ablehnen. Es scheint so, als ob der doppelte Kreislauf die arteriolosklerotische Leber von der Bindegewebswucherung bewahren möchte, in derselben Weise, wie das bei den Lungen der Fall ist, die trotz der arteriolosklerotischen Veränderungen des pulmonalen oder bronchialen Systems nie fibrös umgewandelt werden (s. auch Fall 1 und 3, in denen, hauptsächlich in Fall 3, ausgedehnte Veränderungen in den Bronchialarterien vorhanden waren). Es ist wahrscheinlich, daß in diesen Fällen, wo der arterielle Zufluß gedrosselt ist, die Vena porta auch die Ernährung des Parenchyms zum Teil übernimmt. Die Leberzelle, trotzdem, daß das Portalblut reich an anabolischen Substanzen ist, muß die Verminderung des Sauerstoffzustromes fühlen und wird atrophisch, ohne jedoch abzusterben, wie das mit dem Parenchym der Organe mit einfacher Zirkulation geschieht.

Wenden wir uns nun wieder der Vermehrung der Gitterfasern zu, und zur Bedeutung, die sie in der arteriolosklerotischen Leber besitzen.

Der Einwand, daß es sich nur um eine physiologische Alterserscheinung handelt wie bei der Verkleinerung der Leber und der Zellenatrophie), kann auch in diesem Fall gemacht werden. So nimmt *Melnikow-Raswedenkow*¹⁴ eine Gitterfasernproliferation im hohen Alter in der Leber an. *Frischmann* befaßt sich in seiner Arbeit auch mit dieser Frage und kommt zum Ergebnis, daß die Gitterfasern nach dem 7. Monat des extrauterinen Lebens dieselben morphologischen Eigenschaften zeigen wie im hohen Alter, ohne an Zahl und an Dicke zuzunehmen. Die diesbezüglichen Bilder, die *Levi*¹⁰ in seinem Buch über die „Physiopathologie des Alterns“ bringt, wirken vollständig überzeugend.

Die starke Zunahme der Gitterfasern, die wir in der Mehrzahl unserer Fälle feststellen konnten, kann wegen der Intensität und Ausdehnung des Prozesses nicht als physiologisches Phänomen betrachtet werden. Wir müssen sie als Folge des Gefäßprozesses entgegennehmen, wenn auch nicht direkt, so durch arteriolosklerotische Zellenatrophie verursacht. *Foltz* fand in der atrophenischen Leber (bei Marasmus, Dysenterie, Enterocolitis, Amoebiasis usw.) in allen Fällen eine starke Vermehrung der Gitterfasern und veröffentlicht Abbildungen, die starke Ähnlichkeit mit den unsrigen aufweisen. Wir können daher annehmen, daß jegliche Atrophie der Leberzellen eine Proliferation der Gitterfasern hervorruft, die „ex vacuo“ wegen der Retraktion der atrophenischen Zellbalken entsteht. Es ist auch gut vorstellbar, daß das hypertrophisch-hyperplastische Maschennetz durch Druckwirkung auf das Parenchym die bestehende Zellenatrophie noch verschlimmert, indem zur einfachen Atrophie noch eine Kompressionsatrophie hinzukommt.

Wenn wir die Wucherung der Gitterfasern als Folge der Zellenatrophie betrachten, haben wir noch weniger Recht eine Umwandlung in kollagenes Gewebe zu vermuten. Wenn wir auch eine gewisse Abhängigkeit zwischen Gitterfasern und kollagenem Bindegewebe annehmen, wissen wir, daß die beiden Gewebe zum Teil verschiedenen Ursprungs sind. *Castaldi*¹⁶ untersuchte die Gitterfasern in der Leber 3 cm großer Embryonen und sah, daß zuerst die umspinnenden Fasern der Capillaren und erst später die radiären Fasern erscheinen. Er nimmt nur für diese letzteren einen mit dem kollagenen Gewebe gemeinsamen Ursprung an, da sie aus der zukünftigen Glissoniana zu entstehen scheinen. Auch *Luna*¹⁷ ist der Ansicht, daß die Gitterfasern endothelialer Herkunft, auch bei Erwachsenen retikulär bleiben und schwerlich kollagen umgewandelt werden können. Andererseits konnte *Usuelli*¹⁸ in Lepraknoten und Syphilomen eine umgekehrte Metaplasie aus kollagenem, in retikuläres Gewebe beobachten.

All das bestärkt uns noch mehr in der Auffassung, die Möglichkeit einer Umwandlung von Gitter- in kollagene Fasern für unsere Fälle auszuschließen. Ebenso wie die atrophenische Leber bei Dysenterie, Marasmus usw. nie zu einer cirrhotischen oder sklerotischen Leber wird, behält die arteriolosklerotische Leber für immer ihre charakteristischen histologischen Merkmale: die atrophenisch verschmälerten Zellbalken, das proliferierende Reticulum ohne Vermehrung des kollagenen Bindegewebes.

In allen unseren Fällen bildet die Leberarteriolosklerose einen Teilbefund eines generalisierten Gefäßprozesses (s. auch *Reitano*), der sich in zwei Fällen sogar auf den Lungenkreislauf erstreckt, auch dies ein Bezirk, der nur selten von der Arteriosklerose betroffen wird. Fälle, in denen die Veränderungen in den intraparenchymalen Leberarterien als selbständiger Krankheitsprozeß auftraten, konnten wir nicht beobachten und auch *Barbacci* erwähnt solche nicht. Deshalb kann die Arteriolosklerose der Leber nicht als Krankheit des Organs aufgefaßt werden, wie z. B. die Nephrosklerose, Coronarsklerose usw.; sie ist eine in der Leber lokalisierte Teilerscheinung eines im ganzen Körper ausgebreiteten arterio-arteriolosklerotischen Prozesses.

Außer wenigen Ausnahmen haben wir die klinischen Daten der beschriebenen Fälle nicht angeführt, da sie keinerlei Symptome einer bestehenden Leberstörung, auch leichtester Art, boten. Dies erscheint bei Betrachtung der histologischen Befunde ganz selbstverständlich. In keinem unserer Fälle (mit Ausnahme vielleicht von Fall 2, der seit Jahren an urämischen Krisen litt), waren schwerere regressive Zellveränderungen vorhanden, aus denen man auf eine ernste Parenchymenschädigung hätte schließen können. Andererseits wurden bei unserem Material, das aus Spitalsabteilungen stammt, da Lebersymptome fehlten, keinerlei Funktionsprüfungen gemacht, durch die es vielleicht gelungen wäre, auch klinisch latente Leberschädigungen zu erfassen. Ob bei der Leberarteriosklerose solche zu finden sind, kann man zur Zeit nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Befunde von *Ramke*¹⁸, der bei alten Kranken eine 50%ige Blutretention noch 5 Min. nach Injektion von Bromsulfophthalein fand, lassen allerdings die Vermutung einer funktionellen Schädigung des arteriosklerotisch veränderten Organs zu.

Zusammenfassung.

Auf Grund von 12 von uns untersuchten Fällen von Leberarteriosklerose glauben wir uns berechtigt, das anatomisch-histologische Bild der Läsion folgendermaßen zusammenzufassen:

1. Die arteriosklerotische Leber ist makroskopisch eine harte, verkleinerte, im Gewicht verminderte und öfters formveränderte Leber. Alle diese Eigenschaften hängen mit der Zellenatrophie und mit der Proliferation der Gitterfasern zusammen.

2. Der mikroskopische Befund ist äußerst charakteristisch: er weist Gefäßveränderungen, Parenchymatrophe und Proliferation des retikulären Stomas auf.

a) Die Gefäßveränderungen der Arterien können sich auf das ganze intraparenchymale System ausbreiten, oder beschränken sich auf die mittleren oder nur auf die kleinsten Arterien. Sie zeigen im allgemeinen keine Verschiedenheit von den Veränderungen, wie wir sie bei der Arteriosklerose anderer Organe (Nieren, Milz) zu finden gewohnt sind.

b) Das Leberparenchym weist eine mehr-minder starke Atrophie auf mit verschmälerten Zellbalken, Zellen die sich mangelhaft färben, erweiterten intrabekulären Räumen in denen das Reticulum wuchert.

c) Die starke Gitterfasernproliferation ist hauptsächlich mit der Silberimprägnation zu erkennen. Die Hyperplasie und Hypertrophie der Fasern erstreckt sich auf das ganze Organ und ist besonders in den Bezirken hochgradig, in welchen auch die Gefäßveränderungen besonders hervortreten. Eine Metaplasie des retikulären Gewebes in kollagenes Bindegewebe kommt in diesen Fällen *nie* vor.

d) Das kollagene Bindegewebe ist nie vermehrt. Der Grund, weshalb es in der Leber nicht zur arteriosklerotischen Sklerose kommt, liegt

wahrscheinlich in der doppelten Zirkulation, indem der funktionelle (portale) Kreislauf, bei Verminderung des Zuflusses aus den Hepaticusästen, für den nutritiven eintritt.

e) Die Leberzelle fühlt als erste den verminderten Zustrom des arteriellen Blutes. Der Atrophie der Zellbalken folgt eine überschießende Wucherung der Gitterfasern, durch die, in einem späteren Zeitpunkt, auch eine Kompressionsatrophie der Zellen entstehen kann.

3. Die Leberarteriolosklerose ist ein Teilprozeß einer generalisierten Arteriosklerose. Über ihre klinische Symptomatologie wissen wir zur Zeit gar nichts. Weitere Studien, hauptsächlich in Form von empfindlichen Leberfunktionsprüfungen, sind dazu nötig, um zu entscheiden, ob die Leberarteriolosklerose nur ein bisher wenig beachtetes anatomisches Bild darstellt — das allerdings durch sein typisches histologisches Verhalten den anderen Organarteriolosklerosen nicht nachsteht — oder dagegen eine klinisch-pathologische Einheit bildet, der ein neues Kapitel in der gesamten Arteriosklerosenlehre gebührt.

Schrifttum.

- ¹ Rokitanski: Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Wien 1852. — ² Lobstein: Traité d'Anatomie Pathologique. Paris 1833. — ³ Bregmann: Zit. bei Vanzetti, „L'arteriosclerosi“. U.T.E.T. Torino 1928. — ⁴ Houchard: Maladies du coeur et des vaisseaux. Paris 1912. — ⁵ Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1. 1930. Über Entzündungen der Leber von R. Rössle — ⁶ Foà: Trattato di Anat. Pat. Torino 1927. — ⁷ Barbacci: Il fegato duro arteriosclerotico. Sperimentale 1913, 31. — ⁸ Reitano: „Malattia“ Arterio-arteriolosclerotica. Arch. ital. Anat. ed Istol. Pat. 1932, No 3. — ⁹ Foltz: Sulla patogenesi delle atrofie semplici del fegato. Arch. ital. Anat. ed Istol. Pat. 1930, No 1. — ¹⁰ Levi, Giuseppe: Fisiopatologia della vecchiaia. Milano 1933. — ¹¹ Frischmann: Das Verhalten des Bindegewebsgerüstes der Leber des Menschen beim Wachstum und Altern. Z. mikrosk.-anat. Forschg. 31, H. 4 (1932). — ¹² Rössle-Joshida: Über die Gitterfasern der Lymphdrüsen. Beitr. path. Anat. 1909. — ¹³ Bruni, A. C.: Vecchie e nuove questioni riguardanti le fibre reticolari del connettivo. Arch. ital. Anat. ed Istol. Pat. 1930, 383. — ¹⁴ Melnikow-Raswedenkow: Histologische Untersuchungen über das elastische Gewebe im normalen und pathologisch veränderten Organ. Beitr. path. Anat. 26 (1899). — ¹⁵ Usuelli: Arch. ital. Chir. 11 (1925). — ¹⁶ Castaldi: Arch. ital. Anat. 23, 659 (1926). — ¹⁷ Luna: Ric. Morf. 1 (1920). — ¹⁸ Ramke: Zit. bei Levi.