

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bologna (Prof. A. BUSINCO).

Über die vacuolige Degeneration der Leberzellen*.

Von

CESARE MANZINI**.

(Eingegangen am 28. Januar 1950.)

Erst jetzt ist es mir möglich gewesen, in die in Virchows Arch. 315, 587 (1948), erschienene Arbeit KETTLERS „Über die vacuolige Degeneration der Leberzellen“ Einsicht zu nehmen. Diese Arbeit behandelt erschöpfend eine neue Art vacuoliger Degeneration der Leberzellen im Menschen, die ich schon in den Jahren 1936—1939 genau beschrieben und gedeutet habe, indem ich darauf hinwies, daß sie zufolge ihrer morphologischen und histochemischen Merkmale streng von einer gewöhnlichen blasigen Degeneration und vor allem von einer Fettdegeneration zu unterscheiden ist.

Schon im Jahre 1936 in meiner ersten Arbeit über das anatomo-pathologische Bild der Leber in der Basedowschen Krankheit beschrieb ich eine besondere Veränderung der Leberzellen in Herden von seröser oder plasmorrhagischer Hepatitis; diese Veränderungen können zuerst als eine acidophile und später, mit dem Auftreten von Vacuolen im Protoplasma, welche dadurch charakterisiert sind, daß sie weder Glykogen noch Lipoidfarbstoffe annehmen, als vacuolige Degeneration gedeutet werden. Solche Vacuolen sind auf Grund ihrer morphologischen Eigenschaften als eine besondere, von der blasigen und vor allem von der lipoidotischen und hyalinen streng zu unterscheidende vacuolige Degeneration anzusehen.

In den mit Eosin-Hämatoxylin gefärbten Präparaten erscheinen die Vacuolen als rundliche oder ovale Bildungen von verschiedener Größe, aber meistens groß, von ihrer Umgebung scharf abgegrenzt und optisch leer, im Inneren des Cytoplasmas. Bei stärkerer Vergrößerung erscheinen diese Vacuolen, auch wenn sie groß und zahlreich sind, immer von einem je nach ihrer Größe mehr oder weniger dünnen Hof von Cytoplasma umgeben. Der Kern ist gegen die Peripherie verschoben und manchmal nur schwach gefärbt. Aber er behält fast immer seine

* Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von LOUIS HEINZ KETTLER: Virchows Arch. 315.

** MANZINI, C.: Alterazioni anatomico-patologiche del fegato e loro interpretazione istopatogenetica nel morbo di Flajani-Basedow: Bull. Sci. Mediche, Anno CVIII. 4 (1936). — La duodenite plasmorragica (Considerazioni sulla cosiddetta infiammazione sierosa o plasmorragica): Arch. ital. Anat. e Istol. pat. 10, H. 4/5 (1939).

Eigentümlichkeiten und ist niemals zusammengedrückt oder pyknotisch. Die von dieser vacuoligen Degeneration betroffenen Zellen erscheinen niemals vergrößert oder aufgequollen, im Gegenteil, sie sind eher leicht hypotrophisch, was sie von einer gewöhnlichen vacuoligen und blasigen Entartung, in welcher das Zellcytoplasma angeschwollen ist, unterscheidet. Diese vacuolige Degeneration hat eine unregelmäßige, niemals diffuse, sondern auf bestimmte Zonen lokalisierte Verteilung. Sie tritt vor allem in der subcapsulären Gegend und an den Rändern des Organs deutlicher hervor.

Im Leberläppchen haben die Vacuolen dagegen eine ziemlich regelmäßige Verteilung; in der intermediären Zone von NOËL, wo auch das pericapilläre Plasmaödem viel ausgeprägter ist, scheint tatsächlich die Vacuolenbildung ihren Anfang zu nehmen; von hier breitet sie sich dann gegen die zentrale Zone aus, wo dann eine rasche Entwicklung erfolgt, während die Vacuolen nur ganz selten im peripherischen Teil des Läppchens zu finden sind. Manchmal geht die Entwicklung der Alteration im Zentrum des Läppchens so schnell vor sich, daß sie zur Bildung von Zerstörungsherdern des Parenchyms führt, die dann das Aussehen einer zentrallobulären Nekrose zeigen. Aber im Gegensatz zu der Nekrose in der akuten gelben Atrophie vermißt man in diesen Herden der Zellhepatolyse jedwede Reaktion oder entzündliche Infiltration oder Regeneration des Parenchyms.

Bei der Interpretierung dieser besonderen vacuoligen Degeneration machte ich lokale Kreislaufstörungen verantwortlich, da sie sich dort zu entwickeln scheint, wo ein besonders ausgeprägtes pericapilläres Plasmaödem vorhanden ist. Erweiterungen und Verengerungen des intralobulären Capillarlumens sind die Ursache schwerer Durchblutungsstörungen im Läppchen selbst. Während die alternierende Parese der Capillarwandungen in der zentralen Zone des Läppchens zu einer ausschließlichen Plasmastromung und infolge der zunehmenden Durchlässigkeit zu einer Plasmorrhagie führt, kommt es im peripherischen Teil des Läppchens infolge der unregelmäßigen und intensiveren Durchblutung zu einer Hyperämie. Auf diese Weise bildet sich eine Exsudationsströmung des Plasmas allein, während sich der Blutkörperchen enthaltende Teil des Blutes in den umliegenden peripherischen Zonen ansammelt. Diese Erscheinungen sind anfangs von flüchtiger Natur und daher schwer feststellbar. Auch wenn in diesen Läsionen pathologische Veränderungen der Endothelwand nicht nachweisbar sind, ist es offenbar, daß die funktionellen Veränderungen (Tonus, Parese, Permeabilität) der Capillaren die ersten und grundlegendsten Veränderungen darstellen, auf welche dann die Kreislaufstörungen, die Plasmorrhagie oder Austritt des Plasmas, und die Störungen im Leberparenchym folgen. Zu dieser veränderten Durchlässigkeit der Capillarwandungen

und der abnormal erhöhten Plasmaströmung in den Plasmorrhagieherden kommen chemisch-physikalische Veränderungen, welche die hepatische Epithelstörung verschlechtern, hinzu (Verschiebung des p_H der aus den Gefäßen ausgetretenen Plasmaproteine, der p_H der Zellen, unzulängliche Sauerstoffversorgung, Anhäufung von Kataboliten, wie ich schon durch meine im Jahre 1936 ausgeführten histophysikalischen Untersuchungen nachweisen konnte); sie führen zuerst zu einer acidophilen und später zu einer vacuoligen Protoplasmadegeneration (Tröpfchen von intracellulärem Plasmaexsudat?). Diese besondere vacuolige Degeneration ist daher nicht nur von der durch lokale Kreislaufstörungen veränderten Durchlässigkeit und dem darauf folgenden pericapillären plasmorrhagischen Ödem abhängig, sondern auch von den besonderen chemisch-physikalischen Bedingungen, welche notwendigerweise die Folge eines solchen Zustandes sein müssen. Demzufolge kann die aus dem Capillargefäß austretende plasmatische Flüssigkeit in die Zellmembranen eindringen und so zur Bildung der Vacuolen führen.

Schon aus meinen ersten Beobachtungen geht deutlich hervor, daß die von BÜCHNERS Schule aufgestellten Behauptungen (sowohl auf experimentellem Gebiet [ALTMANN und PICHTKA], als auch auf Grund autoptischen menschlichen Materials [HESSE, MÜLLER und ROTTER]), daß nämlich diese besondere vacuolige Degeneration, die sie beobachteten und erst viel später studierten (1942, also 6 Jahre nach meiner ersten Veröffentlichung), ausschließlich durch eine Hypoanoxämie bedingt sei, nicht ausreichen, um das Phänomen zu erklären. Obwohl es mir nicht möglich war, die obigen Arbeiten selbst kennen zu lernen, da sie in den letzten Kriegsjahren, in denen der Kultauraustausch so schwierig geworden war, veröffentlicht wurden, kann ich nur dem zustimmen, was KETTLER diesbezüglich in seiner Arbeit, die mich zu dieser meiner Stellungnahme veranlaßt, berichtet.

Als ich im Jahre 1939 gelegentlich eines Falles von plasmorrhagischer Duodenitis auf dieses Argument zurückgriff, konnte ich nicht nur meine früheren Befunde bestätigen, sondern auch nachweisen, daß die Vacuolen in den Leberzellen mit der Trichrommethode nach MASSON die gleiche Färbarkeit zeigen wie die pericapilläre Plasmaflüssigkeit; auf diese Weise konnte ich in derselben Epithelzelle das gleichzeitige Vorkommen, in verschiedener Intensität, von Lipoidtröpfchen und Vacuolenbildungen aufzeigen.

In der gleichen Arbeit besprach ich den Begriff und die zwischen *plasmorrhagischer (oder seröser) Entzündung* (ein Prozeß, in dem die Permeabilität durch einen phlogistischen Faktor beeinträchtigt wird, der die Gefäßwandungen mehr oder weniger sichtbar verändert),

*Plasmorrhagie*¹ (hervorgerufen durch die veränderte Permeabilität infolge eines Zusammenwirkens von hydromechanischen und toxischen Ursachen, aber ohne phlogistische Veränderungen der Gefäßwandungen) und *Plasmorrhagie* (veränderte Permeabilität infolge endokriner und angiotropho-neurotischer Störungen sowie Sensibilisierung mit oder ohne Alteration der Capillaren) bestehenden Unterschiede und gelangte zu dem Schluß, daß in dieser besonderen vacuoligen Degeneration Zeichen einer Phlogosis fehlen, während eine Tendenz des ausgetretenen Plasmas besteht, sich im Cytoplasma der Epithelien anstatt in den DISSESchen Räumen anzusammeln; es handelt sich also eher um einen hepatotischen Prozeß, den ich als „plasmorrhagische Hepatosis“ bezeichnete (eben um diese Läsionen mit regressivem Charakter von anderen ihnen ähnlichen zu unterscheiden), als um eine plasmorrhagische oder seröse Hepatitis.

KETTLER hat, wie gesagt, vor kurzem (1948) eine ausführliche Arbeit über diese vacuolige Degeneration veröffentlicht, die sich auf zahlreiche anatomo-histologische und experimentelle Beobachtungen (336 Fälle) stützt. Seine Befunde, die ich hier kurz zusammenfasse, führen zu bemerkenswerten Schlußfolgerungen und beweisen die Übereinstimmung unserer Gesichtspunkte nicht nur auf dem morphologischen, sondern auch auf dem ätio-pathogenetischen Gebiet dieser besonderen Degeneration der Leberzellen.

Nach Feststellung der Häufigkeit dieser Alteration in dem von ihm untersuchten Material (ungefähr 30 %) beschreibt er die Vacuolen als rundliche bis ovale, oft unregelmäßig polygonale Bildungen, die einzeln oder zu mehreren nebeneinander in demselben Cytoplasma liegen, immer scharf konturiert und meist optisch leer. Eine der wichtigsten Eigenschaften der oft sehr großen Vacuolen ist die fehlende Affinität des Vacuoleninhaltes zu Fettfarbstoffen und BESTschem Carmin. Eine weitere charakteristische Eigenschaft ist das Auftreten dieser Vacuolen in Leberzellen, welche nie vergrößert erscheinen, sondern eine mehr oder weniger deutliche Atrophie aufweisen. Der Zellkern läßt jegliche Veränderung vermissen und häufig findet man in der gleichen Zelle Fetttropfen neben den Vacuolen.

In etwa 28 % seines Materials konnte er neben der vacuoligen Entartung eine zentrale Läppchennekrose in derselben Leber beobachten. Bei der bekannten Häufigkeit beider Veränderungen könnte ein solches Zusammentreffen als zufällig erscheinen, wenn sich nicht besonders enge gegenseitige Beziehungen nachweisen ließen. Die Nekrosen werden nicht nur häufig von vacuolig degenerierten Zellen im intermediären Teil saumförmig umschlossen, sondern man findet auch direkt innerhalb des Nekrosebereiches größere Vacuolen im Protoplasma einiger Epithelien, das durch seine Acidophilie und Verklumpung bereits die irreparable Schädigung anzeigt.

Was die topographische Verteilung dieser vacuoligen Degeneration betrifft, hat KETTLER gleichfalls feststellen können, daß sie unregelmäßig und sektorförmig ist; es finden sich Teile, in denen eine deutliche vacuolige Degeneration vorhanden

¹ Der Ausdruck „Plasmorrhagie“ entspricht dem heute in der neueren deutschen Literatur gebrauchten Ausdruck „Blutplasmaphorese“.

ist, während in anderen, obwohl sie demselben Kreislaufdistrikt angehören, jegliche pathologische Veränderungen fehlen. Die am schwersten betroffenen Zonen sind die subcapsulären und peripheren Zonen der Leber. Die vacuolige Degeneration betrifft zumeist das Läppchenzentrum, manchmal die Intermediärzone und ver einzelt sogar die Peripherie.

Nach Widerlegung der von BÜCHNER und seiner Schule aufgestellten Hypothese versucht KETTLER, die Pathogenese dieser Läsion zu örtlichen Kreislauf störungen, die im histologischen Präparat allerdings nur aus der Weite des Capillaren erschlossen werden können, in Beziehung zu setzen.

Nach KETTLER durchdringt die in vermehrtem Maße aus den Capillaren ausgetretene Plasmaflüssigkeit die Leberzellmembran und führt zur Bildung von Vacuolen. „Diese wären dann also mit einer dem Blutplasma ähnlichen (oder sogar gleichen?) eiweißhaltigen Flüssigkeit gefüllt.“ (Wir haben übrigens ja gesehen, daß dieser Vacuoleneinhalt mit der Trichrommethode nach MASSON färbbar ist, genau wie das Blutplasma.)

Die Permeabilitätssteigerung der Capillarwand stellt auch für KETTLER nur einen Teilkfaktor dar, welcher für sich allein nicht imstande ist, eine Vacuolenbildung hervorzurufen; es muß also noch eine zweite Voraussetzung gesichert sein, die KETTLER einem „zweiten Nachschub Blutplasma, welches durch die vermehrt durchlässige Blutgefäßschranke durchsickern kann“, zuschreibt.

Auch für KETTLER ist es klar, daß die vacuolige Degeneration nicht als eine entzündliche Alteration aufgefaßt werden kann.

Die Schlußfolgerungen KETTLERS sind also vollkommen die gleichen wie diejenigen, die ich mehrmals ausgesprochen habe. Es ist nicht nur die örtlich entstandene Durchlässigkeitssteigerung, welche eine vacuolige Degeneration der Leberzellen hervorrufen kann, sondern auch die veränderten Lebensbedingungen für das Epithel, die im Plasmorrhagieherd bestehen. Man findet dort eine Anhäufung von an Eiweiß, toxischen Stoffen und Austauschstoffen reichem Plasma und diese Substanzen zirkulieren in gelöster Form im Blutplasma. Daher sind es nicht die Folgeerscheinungen der Durchlässigkeitssteigerung und des Plasmaaustrittes, die wie in einem einfachen Transsudationsödem mechanisch-quantitativer Natur sind, sondern vor allem qualitative Erscheinungen, in dem Sinne, daß das Plasma in den Zellen nicht nur eine mechanische Schädigung hervorruft, sondern auch Alterationen auf Grund toxischer, chemischer und chemisch-physikalischer Einflüsse verursacht, welche infolge der Plasmastauung in diesem bestimmten Gebiet auftreten.

Dem so gedeuteten Phänomen der Plasmastörungen in den Interstitien parenchymatöser Organe kommt höchstwahrscheinlich eine viel größere Bedeutung zu als ihm bis vor einigen Jahren, als ROESSLE darauf hinwies, beigemessen wurde. Die Permeabilitätsveränderungen der Capillaren, unabhängig von morphologisch nachweisbaren Alterationen der Gefäßwandungen selbst und deren ätiopathogenetischen Faktoren, haben sowohl wegen der unmittelbaren Wirkung der Plasmorrhagie und der Parenchymenschädigung, als auch wegen der unmittelbaren

und späteren Resultate der Sklerose, eine ganz besondere und noch wenig erforschte Bedeutung.

Ich hielt es für angezeigt, kurz wiederzugeben, was ich vor mehr als 10 Jahren (1936—1939) bezüglich dieser besonderen vacuoligen Degeneration der Leberzellen und der Plasmorrhagie beobachtet, beschrieben und gedeutet habe und was KETTLER kürzlich auf Grund seines reichen, genau studierten Materials behauptet hat, damit die völlige Übereinstimmung beider Ansichten zum Ausdruck komme, und zwar nicht nur, was das morphologische Ausschen, sondern auch die ätiopathogenetische Interpretierung dieser besonderen Alteration betrifft.

Diese kurze Schrift soll daher alles andere als eine Polemik sein; sie dient nur dazu, die Priorität und die Richtigkeit meiner ersten Beobachtungen und Deutungen zu bestätigen und gleichzeitig alle jene Einwände und Kritiken, die von einigen Seiten, nicht ganz mit Recht, gegen meine originalen Befunde und ihre Deutung erhoben wurden, zu widerlegen.

Dozent Dr. CESARE MANZINI, Bologna/Italien,
Patholog. Institut der Universität.
