

Virchows Archiv, Bd. 322, S. 187—213 (1952).

Aus dem Tierärztlichen Landesuntersuchungsamt Tübingen
(Vorstand: Reg.-Direktor Dr. THEURER).

Die Leberveränderungen bei der Virusanämie (Infekt. Anämie) des Pferdes.

Von

A. LÜBKE.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Dezember 1951.)

Die Leberveränderungen bei der Virusanämie des Pferdes sind oft eingehend beschrieben worden (DOBBERSTEIN, EVERBECK, JAFFÉ, HEMMERT-HALSWICK, HJÄRRE, SCHERMER, ZELLER, ZIEGLER usw.), nicht nur um pathologische Zusammenhänge aufzudecken, sondern auch angeregt durch die Erfordernisse der Seuchenbekämpfung; ist doch die histologische Diagnose für die Feststellung der Virusanämie, besonders ihrer chronischen Fälle, nicht zu entbehren. Vielleicht hängt es mit der Betonung diagnostischer Gesichtspunkte zusammen, daß bestimmte Veränderungen, welche auch dem histologisch weniger Geübten leicht erkennbar sind, wie z. B. die Hyperplasie des RES und die Sternzhämosiderose im Vordergrund der meisten Beschreibungen stehen, während diejenigen des Parenchyms und ihre Würdigung für den Krankheitsverlauf etwas stiefmütterlich wegkommen. Dabei kann es nicht zweifelhaft sein, daß ein ziemlich großer Teil der Virusanämien an einer Leberinsuffizienz in Form einer mehr oder weniger deutlich ausgeprägten akuten Leberdystrophie zugrunde geht. Aber auch bei Fällen ohne gröbere Veränderungen läßt sich aus dem morphologischen Befund auf eine reduzierte oder gestörte Stoffwechseltätigkeit der Leber schließen. Man wird also manche klinischen Symptome z. B. Mattigkeit und Muskelschwäche, Herzinsuffizienz auch auf die Möglichkeit eines hepatogenen Ursprungs zu prüfen haben.

So verlockend es ist, die Funktionsstörungen der Leber in den Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens zu stellen, dürfte es jedoch in den meisten Fällen unmöglich sein, sie von kardiogenen und nephrogenen Symptomen abzutrennen. Bekanntlich besteht sehr häufig, vor allem bei chronisch verlaufenden Fällen, eine diffuse subakute oder chronische Glomerulonephritis mit einer verschieden starken interstitiellen Begleitnephritis. Wahrscheinlich werden sogar bestimmte anatomische Veränderungen wie z. B. die Herzhypertrophie, die nicht allzu seltene fibrinöse Perikarditis oder gelegentlich mit Ulcerationen verbundene gastroenteritische Erscheinungen als Zeichen einer echten Urämie deutet werden müssen.

In den meisten, vor allem den chronischen Fällen, liegt also das anatomische Substrat eines hepatorenalen Syndroms (NONNENBRUCH) vor, wobei anzunehmen ist, daß Leber und Nieren durch das gleiche Agens gleichzeitig geschädigt werden.

Oft ist es also unmöglich, bestimmte Symptome der Virusanämie anatomisch richtig zu deuten. Das gilt beispielsweise von den Ödemen, für die man häufig gleichzeitig Herz-, Nieren-, Leberveränderungen oder die allgemeine Kachexie verantwortlich machen kann.

Bei den Leberveränderungen der Virusanämie sind ätiologisch vor allem 2 Faktoren in Rechnung zu setzen, nämlich das Virusgift und die Hypoxydose als Folge der hämolytischen Anämie. Hierbei lassen sich, wie die folgenden Ausführungen ergeben werden, interessante Parallelen zu den auffallend ähnlichen Befunden der virusbedingten Hepatitis epidemica des Menschen einerseits, den Leberveränderungen bei der experimentellen Hypoxydose andererseits ziehen.

Vorberichte.

Angaben über die Krankheitsdauer können nur bei Pferden verwertet werden, die im Bestande aufgewachsen, also nicht zugekauft sind, auch dann nur mit Reserve, da sie von der Beobachtungsgabe und Zuverlässigkeit des Pferdebesitzers abhängen. Immerhin kann man unter Verwertung der tierärztlichen Befunde und des histologischen Organbefundes das Material in frische (akute) und ältere (subakute bis chronische) Fälle aufteilen.

Bei *akutem* Verlauf dauert die stets fieberrhafte Krankheit wenige Tage oder Wochen und führt unter schnellem Verfall zum Tode. In manchen Fällen werden einige Wochen vor dem akuten Krankheitsbild leichte Ermüdungserscheinungen festgestellt, bis plötzlich die Acerbation eintritt. Es entwickelt sich regelmäßig eine hochgradige Anämie meist unter 2,5 Mill. Erythrocyten. Unter den akut verlaufenden Fällen überwiegen mit 87% die jungen Tiere bis zu 6 Jahren. Auch die 4 Saugfohlen des ganzen Materials im Alter von 5 Wochen (2 Fälle) und 4 bzw. 5 Monaten (je 1 Fall) gehören zu ihnen. Das Verhältnis von Wallachen zu Stuten ist 1:1. Die Todesfälle verteilen sich über das ganze Jahr, jedoch entfallen 75% auf die wärmere Jahreszeit von März bis August.

Bei den *subakut-chronischen* Fällen liegt die Spanne zwischen erkennbarem Krankheitsbeginn und dem Tode zwischen einigen Monaten und 2 Jahren. In 2 Fällen wird der erste Anfall sogar 5 bzw. 6 Jahre zurückdatiert. Nach einer initialen, fieberrhaften Erkrankung von mehreren Tagen oder wenigen Wochen, bei der die Diagnose Virusanämie häufig nicht erwogen wird (noch keine Anämie!) kommt es zur klinischen Gesundung oder wenigstens Arbeitsfähigkeit des Pferdes. Die Dauer der Rekonvaleszenz liegt zwischen 1 und 14 Monaten. Anscheinend können in Einzelfällen sogar Jahre vergehen. Dann tritt ein Rezidiv auf, das sich über wenige Wochen oder Monate, seltener länger hinziehend, tödlich endet oder die Tötung erforderlich macht. Nicht selten kommen mehrere vorübergehende, stets fieberrhafte Rezidive vor. *Dass ein tödliches Rezidiv häufig irrtümlich für eine primär akut verlaufende Virusanämie angesehen wird, ist leicht verständlich.*

Nicht allzu selten wird beobachtet, daß in einem bisher unverseuchtem Bestande gleichzeitig mit dem ersten Anämiefall alle oder fast alle anderen Pferde vorübergehend fieberrhaft, aber sonst uncharakteristisch (keine Anämie) erkranken. Bei

dem einen oder anderen dieser Abortivfälle tritt nach längerer Pause ebenfalls das tödliche Rezidiv auf, während der andere Teil des Pferdebestandes gesund bleibt. Die Tatsache, daß ein großer Teil infizierter Pferde ausheilt, entspricht bekanntlich einer auch experimentell bestätigten Erfahrung (STECK, BELLER). Das Haften der Infektion oder das Rezidivieren scheint also weitgehend von individuellen Resistenzunterschieden abzuhängen. Überhaupt müssen wir für die schleichend verlaufenden, also zeitweise immunen Fälle, welche das Hauptkontingent stellen, annehmen, daß zwischen Erreger und Organismus eine Balance besteht, die jederzeit durch exogene oder endogene Faktoren gestört werden kann. Nach den Erfahrungen der Praxis beruht die exogene Belastung auf schwerer Arbeitsleistung, kalter Witterung, unvollkommener Ernährung und Pflege, gelegentlich starkem Parasitenbefall usw. Sie tritt auch in der jahreszeitlichen Gesamsterblichkeitskurve in Erscheinung, die einen deutlichen Anstieg um die Jahresmitte herum, also während der Hauptarbeitszeit, zeigt. Wir müssen annehmen, daß exogen ausgelöste Rezidive in einem bereits geschädigtem Organismus auftreten, auch wenn das Vitium zeitweise klinisch latent bleibt. Es wäre denkbar, daß nach dem ersten Anfall eine Organschwäche zurückbleibt, ähnlich wie z. B. hypoxidotisch geschädigte Lebern empfindlicher gegenüber erneutem Sauerstoffmangel werden (ALTMANN).

Als endogener Faktor muß wahrscheinlich eine endokrin bedingte Minderwertigkeit in Rechnung gestellt werden. Es treten z. B. im vorliegenden Material zahlenmäßige Unterschiede zwischen Stuten und den (kastrierten) Wallachen hervor, die kurz dahin zusammengefaßt werden können, daß die Wallache relativ etwas häufiger und im Durchschnitt jünger an der Virusanämie sterben als die Stuten, wobei die gefährlichen Altersstufen des Wallachs in den mittleren Jahren zwischen 6 und 15 liegen. Auch die jahreszeitliche Sterblichkeitskurve verläuft beim Wallach etwas anders als bei der Stute. 66 % der Wallache sterben zwischen März und August, 34 % zwischen September und Februar, während die Sterblichkeitsquote bei Stuten mit 47:53 % für das Sommer- und Winterhalbjahr etwa gleichbleibt. *Der endokrin minderwertige Organismus des Wallachs unterliegt also den exogenen Belastungen, insbesondere den körperlichen Anstrengungen durch die Frühjahrsbestellung und Erntearbeiten eher als die Stute.*

Makroskopischer Leberbefund.

Die Leber bei Virusanämie ist durch eine starke, oft das 2—3fache des Normalen betragende Gewichtszunahme und das Bild einer meist braunen Muskatnußleber charakterisiert. Die Gewichtszunahme ist, wie noch gesagt werden wird, die Folge des hohen Blutwassergehalts. Der bräunlich-livide Farnton ist durch Stauung und Hämosideringehalt bedingt, wobei Verfettung und Ikterus den einzelnen Fällen entsprechende Nuancen verleihen können. Die Leberkapsel zeigt, anscheinend häufiger als das bei Pferden, besonders alten, regelrecht der Fall ist, fibröse Schwielen- und Zottenbildung. Nicht selten findet man frische Thromben kleinerer Pfortaderäste. Die Leberlymphknoten sind stets mehr oder weniger stark hyperplastisch, im Einzelfall bis zur Faustgröße verdickt.

Material und Technik.

Für die histologische Auswertung standen Leberstücke (neben solchen von Milz und Nieren) von 171 Virusanämiepferden zur Verfügung. Die Proben waren in der Zeit von 1946—1951 zur diagnostischen Untersuchung eingesandt worden. 126 dieser Fälle waren ein- oder mehrmals hämatologisch untersucht (Erythrocyten: Zahl, Resistenzbreite — Hämoglobin — Leukocyten — Bilirubin (indirekt) —

zum Teil Xanthoproteinreaktion). Die Pferde waren gestorben oder, dann gewöhnlich schwerkrank, getötet. Bei 75, meist getöteten Pferden, konnte das Material frisch oder ziemlich frisch fixiert werden.

Fixierung regelmäßig in 10%igem Formalin, zum Teil auch in abs. Alkohol. Färbungen: regelmäßig Hämatoxylin-Eosin, Sudan III, Eisen (TURNBULL); zum Teil Glykogenfärbung (BEST und MALLORY); vereinzelt Silberimprägnation (GÖMÖRI). Gefrier- und Paraffinschnitte. Den Beschreibungen und Mikroaufnahmen liegen Gefrierschnitte zugrunde, da sie Zell- und Faserstrukturen weniger beeinträchtigen als Paraffinschnitte.

Histologischer Befund.

1. Veränderungen des Parenchyms.

In der gesunden Leber von Schlachtpferden erscheint die Hauptmasse der Leberzellen bei Formalinfixation und Hämatoxylin-Eosinfärbung ziemlich hell, ihre Plasma ausgeflockt. Nur gelegentlich ist in Kernnähe eine wabige Struktur schwach erkennbar. Die Zellgrenzen sind „pflanzenzellartig“ gezeichnet. Es handelt sich also um assimilatorische Zellen mit hohem, glykogenbedingtem Wassergehalt des Plasmas. Die sog. dunklen Leberzellen finden sich saumartig in der äußersten Läppchenperipherie, der engsten Umgebung der Zentralvenen und einzeln verstreut in der intermediären Läppchenzone. Es sind bekanntlich glykogenfreie oder sehr glykogenarme Zellen im Dissimulationszustand, die nach PFUHL an der Grenze einer pathologischen Degeneration stehen.

Demgegenüber erscheint im großen und ganzen das Plasma der Anämieleberzellen kondensierter, also im Hämatoxylin-Eosinschnitt etwas kräftiger gefärbt. Bei Immersionsbetrachtung sieht man ein feinstschaumiges Plasma, dessen Waben von einem bald rotviolettem, bald verschieden stark abgeblaßtem Zellsaft ausgefüllt sind. Im Rahmen dieses allgemeinen Unterschiedes zur normalen Pferdeleber kann man auch in der Anämieleber, soweit ihre Läppchenstruktur erhalten ist, also bei schlechend verlaufenden Fällen zwischen dunkleren und helleren Leberzellen unterscheiden.

Die atrophischen dunkleren Zellen breiten sich weiter als normal vor allem in den Acinuszentren und in den sie verbindenden sog. Kollapsstraßen aus. Der Grad ihrer Atrophie entspricht gewöhnlich der sklerotischen Verdickung der Capillarwände. Im Bereich der gröbsten Sklerose, also vorwiegend in unmittelbarer Umgebung der Zentralvenen, ist ihr Plasma schlierig verdichtet, seine Wabenstruktur verkümmert oder nicht erkennbar. Bei starker Entwicklung der sklerotischen Fasern können die Leberzellen ab-, eingeschnürt, komprimiert sein, lappige Fortsätze erhalten usw. Ihr Plasma ist meist gallig, manchmal auch mit Lipofuscin pigmentiert. Ihre Kerne sind der Zellform angepaßt, also oft oval, länglich, geschrumpft oder verkümmert und liegen infolge der Zellatrophie, zum Teil auch infolge amitotischer Teilungen dichter beieinander als peripher. Immerhin sind auch die stark atrophischen Leberzellen kernhaltig. Es sind also katabiotische, jedoch lebende Zellen. Dafür spricht auch ihre sekretorische Funktion, erkennbar an der durch die Sklerose verursachten Gallestauung in Form gefüllter Sekretcapillaren und -thromben.

Das Plasma der helleren Anämieleberzellen hat deutliche Wabenstruktur. Die Plasmaaufhellung ist verschieden nuanciert, bedingt durch die Weite der Waben und Aufhellung des Zellsafes. Bei stärkerer Abblässung („Erbleichung“) der Zellen wird das Plasma oft abgeschwemmt oder abgeschmolzen (Abb. 4 und 7), so daß es zum Schwund dieser Einzelzellen und zur Unterbrechung des Balkenverbandes mit Lückenbildung kommt. Die Kerne sind meistens unverändert, zum Teil verdämmernd, verkleinert oder aufgelöst.

Ziemlich regelmäßig, aber im Ausmaß von Fall zu Fall wechselnd, beobachtet man eine intra- und extracelluläre Abscheidung von Zellwasser. Es kommt nach Sprengung kleinerer Wabenbezirke zur Bildung unregelmäßig geformter Plasmalücken oder fettfreier Vacuolen (*vacuolige Degeneration*) (Abb. 5). Vorwiegend aber bilden sich interzelluläre Spalten, die den Balkenverband lockern und auflösen (*Dissoziation*) (Abb. 4) oder es tritt Wasser am Blutpol der Leberzellen aus und bewirkt eine *spindelige Dehnung des DISSESCHEN Raumes* über kurzen Balkenstrecken, wobei das Capillargrundhäutchen oft deutlich capillarwärts aus-

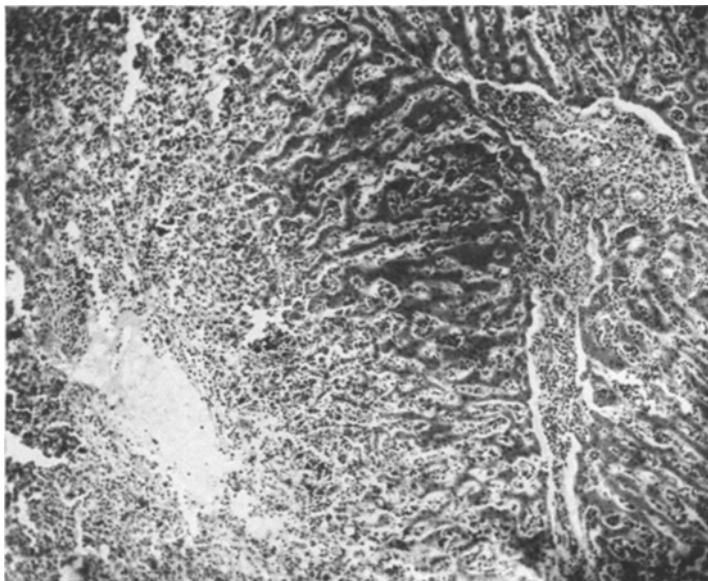


Abb. 1. Akuter Fall. Zentroacinäre Entparenchymisierung. Zellige Infiltration des Interstitiums. Starke RER. Starkes diffuses seröses Ödem. AB 269/48.

gebuchtet ist. Die dissoziierten, kleiner werdenden Leberzellen lösen sich schließlich früher oder später auf oder werden fortgespült. Man trifft sie dann noch als kernhaltige oder kernfreie Schollen in den entparenchymisierten Maschen der Läppchenzentren oder im Lumen von Zentralvenen. Dem Anschein nach spielen auch die Sternzellen bei der Resorption der absterbenden Leberzellen eine wichtige Rolle. Findet man doch häufig in ihnen phagocytiertes Leberzellplasma (Gallepigment) oder begegnet ihnen gelegentlich innerhalb ausgelaugter Balkengerüste (Abb. 6).

In einigen Fällen kommt es zu einer *feinwabigen Entartung* der Leberzellen (Abb. 7) mit feinschaumigem Plasma und deutlich geschädigten Kernen (pyknotische Schrumpfung, Karyorrhexis und -lysis). Solche Leberzellen sind nach ALTMANN nicht mehr fähig, die eingedrungene Flüssigkeit aus dem Plasma zu entfernen. Es lockert sich daher diffus auf, während eine Abscheidung in Lücken und Vacuolen unterbleibt. ALTMANN hält die blasige Entartung für den Ausdruck einer protahierten mäßigen Sauerstoffnot zum Unterschied von der vacuoligen Degeneration als Folge einer akuten oder akut gesteigerten extremen Hypoxydose.

Alles in allem dürfte das Aussehen der Anämieleberzellen Ausdruck eines vorwiegend oder ausschließlich dissimilatorischen Stoffwechsels wie bei der Hungerleber sein, verbunden mit einer Störung des Wasserhaushaltes. Man wird sich diesen Vorgang vielleicht so vorstellen können, daß in den geschädigten Leberzellen, etwa infolge Hemmung der cellulären Oxydation, osmotisch aktive Spaltprodukte entstehen, so daß die Zellen hygroskopisch werden. Da aber die Wasserbindungs-

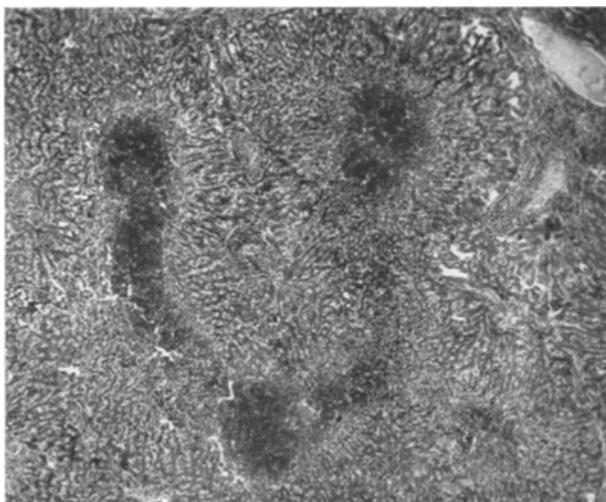


Abb. 2. Akuter Fall. Zentrale Läppchenblutungen. Kollapsstraßen. Starke zellige Infiltration des Interstitiums. AB 314/49.

fähigkeit des Protoplasmas gleichzeitig abnimmt, wird das Wasser bald wieder intra- oder extracellulär abgeschieden. Die verminderte Wasserbindungsfähigkeit des Plasmas könnte eine Folge des Glykogenschwundes und des Sauerstoffmangels sein, der nach ALTMANN die Wasserbindungsfähigkeit des Proteingerüstes herabsetzt.

Die verstärkte Abscheidung eiweißarmen Blutwassers aus der Blutbahn setzt natürlich eine erhöhte Durchlässigkeit der Sinusoide und einen verringerten Quellungsdruck der Bluteiweißkörper, also eine *Dysproteinämie* voraus, deren Bestehen bei der Virusanämie des Pferdes als gesichert angesehen werden kann, so durch die schon von SCHERMER, LUY, LEHNERT, v. MOCSY u. a. festgestellte Erniedrigung des Albumin-Globulinquotienten, die im Blut und auch im histologischen Bilde nachweisbare Erythrocytenagglomeration und -agglutination, die weiter unten erwähnten intracapillären Plasmakugeln, die Beschleunigung der Blutsenkung, die oft starke Thrombosebereitschaft, die Hyperplasie der als Plasmaglobulin- bzw. Agglutininbildner angesehenen lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen.

Die Störung des Wasserhaushaltes der Leberzellen ist abhängig vom Ionenstoffwechsel; sind doch Wasserbewegungen nur durch Ionenbewegungen möglich (LETTERER). Aus experimentellen und klinischen Untersuchungen wissen wir, daß im geschädigten Lebergewebe der Kaliumgehalt abnimmt, während Natrium, Chlor und Calcium und damit verstärkt Wasser retiniert werden (LETTERER, EPPINGER, BENDA und RISSEL).

Letzten Endes dürften wohl Fermentverluste der Leberzellen wie sie schon als Folge eines Hungerzustandes und der Kachexie infolge Mangels an Apoferment eintreten können (MÜLLER), für die Störungen des Wasserhaushaltes in der Leber verantwortlich sein. Nach KÜHNAUS beruhen diese Störungen nicht nur auf einer zu geringen fermentativen Inaktivierung des Adiuretins durch die geschädigte Leber, sondern auch auf der wasserretinierenden Wirkung des stark eisenhaltigen Ferritins, welches im gesunden Organismus und bei Gegenwart von genügend Sauerstoff biologisch inaktiv ist. Allerdings sind wir wohl über das Vorkommen und die Bedeutung dieses Nucleoproteids in der Pferdeleber noch nicht unterrichtet. Vielleicht ist auch die oben erwähnte „Erbleichung“ von Leberzellen der morphologische Ausdruck für eine Abnahme der Wirkstoffe, so wie nach KÜHNAUS die chromophile Substanz und die basophile Körnelung des Leberzellplasmas im Hungerzustand verschwindet, was dem Verlust an fermentativer Fähigkeit entsprechen soll.

Bei den akut oder im akuten Rezidiv gestorbenen Tieren kommt es zum *zentroacinarären Parenchymchwund*, also dem stärksten Grade der Leberschädigung bei der Virusanämie (Abb. 1 und 2). Dieser Leberkollaps dürfte in solchen Fällen die maßgebliche Ursache des rapiden Krankheitsverlaufs sein. Die Leberzellen in der Umgebung der Parenchymausfälle sind ziemlich regelmäßig verfettet. In manchen Fällen dehnt sich die *Verfettung*, feintropfiger und schwächer werdend, bis in die Läppchenperipherie aus. Doch ist eine diffuse Leberzellverfettung bei der Virusanämie selten (etwa 6%). Neben freien Fetttropfen in den entparenchymisierten Zentren zeigt, allerdings nur in vereinzelten Fällen, auch das intravasale Blutplasma eine leichte Sudanophilie (fethhaltiges Plasma). In Fällen ohne deutlichen, zentralen Parenchymchwund ist eine Leberzellverfettung relativ selten (18% dieser Fälle). Sie betrifft dann die stark atrophen Leberzellbalken oder dissozierten Leberzellen der Läppchenzentren. Zu bemerken ist, daß in etwa einem Drittel der Fälle auch die Epithelien der dünnen Gallengangssäste und der sog. Gallengangssprossen, wohl als Zeichen ihrer ebenfalls gestörten Oxydationsfähigkeit, staubförmig verfettet sein können. In der normalen Pferdeleber habe ich sie stets fettfrei gefunden.

Zum Unterschied von den akuten Fällen sind die Lebern der chronisch kranken, oft kachektischen Anämiepferde völlig fettfrei. Auch die geringen Fettmengen, die in normalen Pferdelebern vorhanden zu sein pflegen (*eigene* Beobachtung, OVERBECK), fehlen dann. Man kann annehmen, daß die Fettvorräte des Körpers während des schlechenden Verlaufs allmählich verbraucht werden, da der Ausfall an Energieproduktion durch den Glykogenschwund den Organismus veranlaßt, auf alle Fettreserven zurückzugreifen. Das setzt allerdings voraus, daß die Leber-

zellen noch fähig sind, das zugeführte Fett zu oxydieren, was bei chronischem Verlauf der Fall ist, nicht aber, wenn die Krankheit in das akute Stadium umschlägt.

Die mit Verfettung einhergehenden zentroaciniären Parenchymnekrosen entsprechen dem Bilde einer *akuten Leberdystrophie „in Minatur“* (EPPINGER), wie es auch von der Hepatitis epidemica und der Serumhepatitis bekannt ist. Die Parenchymausfälle umfassen die inneren Läppchendrittel bis -hälften. In der Regel sind die meisten

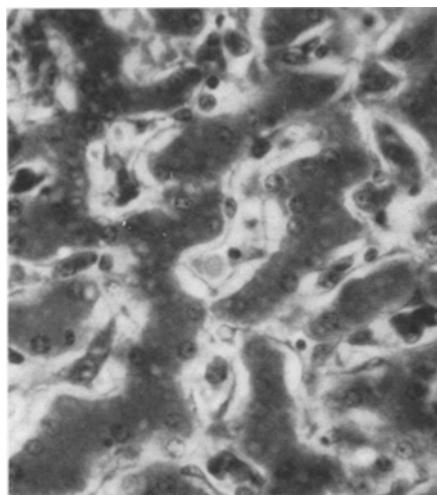


Abb. 3. Akuter Fall. Seröses Ödem. Starke RER. Leberzellverfettung. Einzelne Plasma kugel am unteren Ende der Capillare in Bildmitte (schwach erkennbar) mit angelagertem Erythrocyten. AB 275/49.

Läppchen, wenn auch in verschiedener Ausdehnung, betroffen, manchmal nur ein Teil, vorwiegend subcapsulär gelegene Läppchen oder in Bezirken zusammengefaßte Läppchengruppen. Die zentralen Parenchymausfälle kommunizieren durch blutreiche Kollapsstraßen gleichen Aussehens. An der Grenze zum entparenchymisierten Bezirk findet man Balkenstücke und losgelöste, verfettete Leberzellen. Sie verlieren sich nach innen zu, indem sie fortgeschwemmt, aufgelöst oder durch Sternzellen phagocytiert werden. Die Fälle mit zentralem Parenchymchwund machen 36% des gesamten Materials aus und zwar 88% der akuten und 28% der chronisch verlaufenden. Bei etwa 5% liegt ein völliger Zusammenbruch der Leber unter dem Bilde einer hochgradigen roten Atrophie vor.

Man fragt sich, warum es bei einem Teil der Anämiefälle zum Untergang, in anderen nur zur allmählichen Balkenatrophie der Läppchenzentren kommt. Nach BÜCHNER, ALTMANN können zentrale Läppchennekrosen Folgen einer verringerten Sauerstoffspannung im strömendem

Blut, also einer reinen Hypoxämie, sein. Ihre Lage im Läppchenzentrum als dem venösen Capillarabschnitt wird mit der hier stärksten Abnahme des Blutsauerstoffgehaltes erklärt. Nach ALTMANN hängt das Ausmaß der Zerstörung mit der Stärke der Hypoxydose zusammen. Die Nekrosen können aber auch, z. B. bei leichterer Vergiftung durch Hemmung der Sauerstoffverwertung der Leberzellen cytotoxisch entstehen. Auf die Virusanämie des Pferdes bezogen, könnte also außer

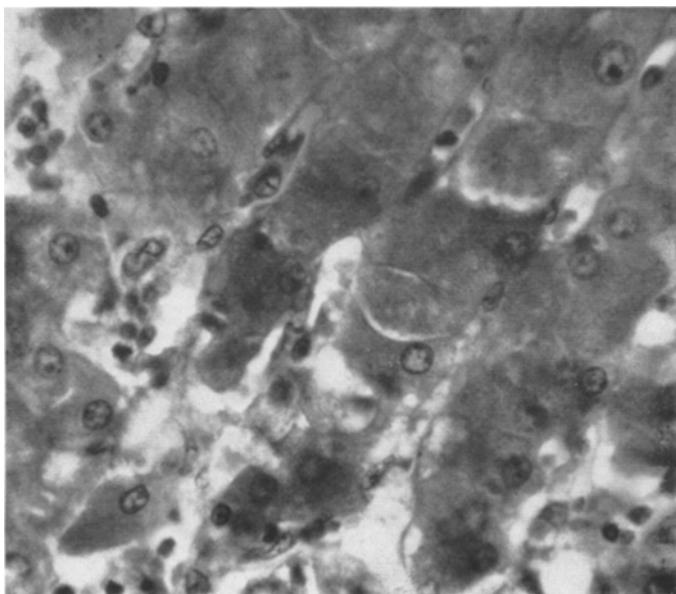


Abb. 4. Randpartie einer intermediären Nekrobiose. Verschiedene Stadien einer Dissoziation der Leberzellen durch Abscheidung von Plasmawasser. Plasmaabschmelzung. Kerndegeneration. AB 1/48.

einer starken Hypoxydose eine unmittelbare Wirkung des Virustoxins (wie von manchen Autoren auch bei der Hepatitis angenommen) vorliegen.

Zunächst zeigt ein Vergleich mit der angegebenen *Krankheitsdauer*, daß diese von dem Auftreten zentraler Parenchymnekrosen und Leberzellverfettungen abhängt (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Angegebene Krankheitsdauer	Zentrale Läppchennekrosen %	Leberzellverfettung %
bis 14 Tage	73,3	76,5
bis 4 Wochen	45,4	69,2
über 4 Wochen	30,7	27,1

Tabelle 2.

Erythrocyten in Mill. (kurz vor dem Tode)	Zentrale Läppchennekrosen %	Leberzellverfettung %
bis 2,5	61,7	29,0
2,5—4,5	32,1	30,0
über 4,5	9,5	25,0

Der Leberkollaps ist demnach das häufigste Ende eines akuten Verlaufs oder akuten Rezidivs.

Ein Zusammenhang zwischen der *Stärke der peripheren Anämie* und der Häufigkeit der Läppchennekrosen (nicht aber der Leberzellverfettung) ist ebenfalls unverkennbar (Tabelle 2).

Immerhin werden aber Parenchymausfälle bei 38 % der hochgradigen Anämiefälle vermißt. Es dürfte also nicht angängig sein, die Läppchennekrosen *nur* als die Folge einer starken Hypoxämie anzusehen, wie sie bei einer für das Pferd hochgradigen Anämie unter 2,5 Mill. E vorausgesetzt werden kann, insbesondere bei allen Fällen mit kurzzeitigen Erythrocytenstürzen. Wahrscheinlich spielen also neben Hypoxydose noch andere Faktoren eine Rolle, insbesondere Menge und Virulenzunterschiede der Virusstämme bzw. Immunitätsverhältnisse der Leberzellen und Kreislaufstörungen. Man könnte auch wie bei der Disposition zur akuten Leberatrophie des Menschen bei diesen Pferden vermuten, daß ein Mangel an bestimmten lebenswichtigen Aminosäuren wie Cystin, Methionin vorliegt.

In einzelnen Fällen kommen in der intermediären Zone einzelner oder zahlreicher Läppchen *leukocytenreiche, nekrobiotische Leberzellherde oder -partien* vor. Sie heben sich wenig auffällig von der Umgebung ab. Diese unregelmäßig geformten Herde sind charakterisiert durch Dissoziation und kugelig-scholligen Zerfall der gewöhnlich staubförmig bis feintropfig verfetteten Leberzellen und die große Zahl von Leukocyten, welche teils intracapillär und intercellulär, teils im Innern der absterbenden Leberzellen liegen, um sie aufzulösen und zu verdauen. Die Sternzellen innerhalb der Herde sind stark geschwollen, vermehrt und oft mit halb verdautem, schmutzig dunklem Leberzellplasma (Gallepigment) vollgestopft. In einem Fall findet man außer diesen Herden mehrere sternzellreiche Mikroabscesse, die allem Anschein nach ein weiteres Stadium der Nekrobiosen darstellen. Man hat zumindestens bei den Abscessen den Eindruck, daß sie die Folge einer sekundären bakteriellen Infektion sind.

In anderen Fällen treten im Zentrum und der intermediären Zone der Läppchen *leukocytenfreie, nekrobiotische Partien* stark dissoziierter, absterbender Leberzellen in herd-, straßen- oder sektorförmiger Ausdehnung auf. Sie entsprechen den Vorstadien von Kollapsstraßen.

Die nekrobiotischen Leberzellpartien erinnern an die Beschreibung der zentralen Läppchennekrosen bei künstlichem Sauerstoffmangel (ALTMANN), bei denen man auch Leukocyten innerhalb der nekrotischen Leberepithelien findet. Allerdings sind die Nekrobiosen unserer Anämiefälle in den intermediären Läppchenbezirken lokalisiert. Auffällig ist, daß sie nur in wenigen Fällen zu beobachten waren. ALTMANN erwähnt in seiner mehrfach zitierten Arbeit über die Veränderungen bei experimentellem Sauerstoffmangel, daß Gruppennekrosen in der Regel in der intermediären Zone auftreten. Nach ihm muß man daher mit einer besonderen Gefährdung dieses Gebietes rechnen. Nach JACOBY ist die kreislaufdynamische Sonderstellung der intermediären Zone durch

besonders langsame Blutströmung gekennzeichnet. Das bedeutet eine starke Gefahr, wenn wie im Kollaps der Blutdruck sinkt und die Blut-

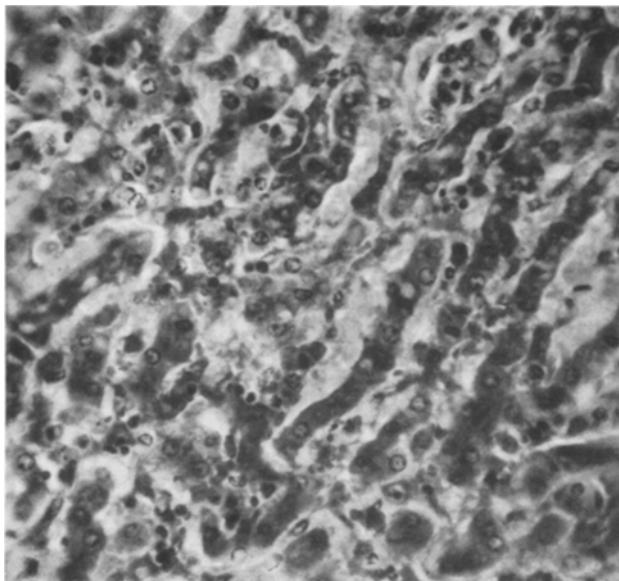


Abb. 5. Intermediäre Läppchenzone. Hochgradiges Ödem mit weßigem Exsudat. Leberzellbalken teils atrophiert, teils zerstört. Vacuolige Degeneration der Leberzellen. Capillaren zum Teil durch das Ödem komprimiert, prall mit verbackenen Erythrocyten gefüllt.
AB 391/49.

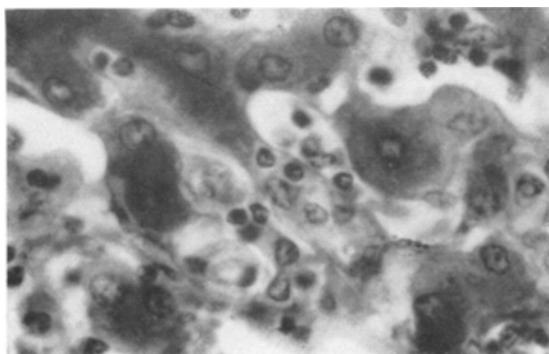


Abb. 6. In Bildmitte phagocytierende Sternzellen innerhalb eines ausgelaugten Leberzellbalkens. AB 1/48.

zufuhr zur Leber abnimmt. Durch die starke Blutverlangsamung kann dann der Abtransport der schädlichen sauren Stoffwechselprodukte nicht mehr gewährleistet werden. Infolgedessen beobachtete ALTMANN eine bevorzugte Lagerung der fleckförmigen Nekrosen im intermediären

Gebiet nur dann, wenn im Versuchsverlauf schwer behebbare Atemstillstände und ein deutlicher Höhenkollaps eingetreten, also mit einer Blutstromverlangsamung zu rechnen war. Auch Modellversuche über den kreislaufdynamischen Kollaps am Kaninchen (PICHOTKA, MEESSEN) haben gezeigt, daß sich in der Leber bei genügend langem Überleben der Tiere unregelmäßig über die Leberläppchen verteilte, fleckige, von Leukocyten durchsetzte Nekrosen finden, die fast das ganze Leberläppchen einnehmen können (MEESSEN).

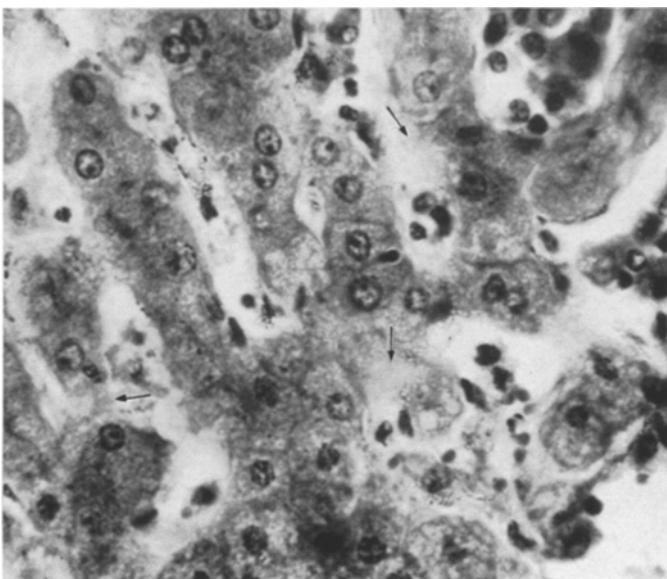


Abb. 7. Feinwabige Entartung der Leberzellen (feinschaumige Plasmaaufhellung, Kern-degeneration und -schwund). Plasmaabschmelzung einzelner Leberzellen (↓). AB 414/47.

Es liegt nahe, auch die beschriebenen intermediären Nekrobiosen unserer Anämiefälle als Folgen von Kreislaufstörungen anzusprechen, durch welche die Wirkung des schon bestehenden Sauerstoffmangels plötzlich verstärkt wird. Immerhin ist es auffällig, daß sie nicht allzu häufig sind, trotzdem eine Hypoxydose und Kreislaufstörungen bei der Virusanämie oft vorkommen.

Leberzellregenerate sind in unseren Anämielebern selten oder besser gesagt, selten sicher festzustellen. Auf jeden Fall fehlen Mitosen in unseren Anämielebern immer.

Hier wäre daran zu erinnern, daß es sich um gestorbene oder moribund getötete Tiere handelt, daß es also nicht wie im Experiment oder durch die Punktionsmöglichkeit war, die Leber im Anfangsstadium des Krankheitsverlaufs nach Regeneraten abzusuchen. Es dürfte aber wahrscheinlich sein, daß zentrale Parenchymdefekte bei akuten Anfällen des Krankheitsbeginns auftreten und daß sie, wenn

die Anfälle überlebt werden, bald gedeckt werden, ohne daß die Regenerate später im Sektionsmaterial noch als solche erkennbar sind.

Allerdings ist bekannt, daß eine Neubildung von Leberzellen bei chronischen Vergiftungen oder weiterbestehendem bzw. wiederholt gesetztem Sauerstoffmangel durch Störungen des Ablaufs oder Verhinderung der Mitosen ausbleiben kann (ALTMANN) und daß die Parenchymlücken durch Faserverdickung und -vermehrung, also durch Sklerosierung ausgefüllt werden. Auch bei unseren Anämiefällen liegen ähnliche Voraussetzungen vor, nämlich eine chronische oft in Schüben verlaufende und in der Stärke schwankende Hypoxydose und eine durch das Virusgift und die Stoffwechselprodukte verursachte chronische Giftwirkung.

Etwas häufiger als herdförmige Regenerate findet man in chronischen Anämiefällen *zwei- oder mehrkernige Leberzellen* unter den atrofischen Epithelien der Läppchenzentren. Solche mehrkernigen Leberzellen in der Nähe früherer Zellausfälle kommen nach SIEGMUND, AXENFELD und BRASS auch häufig in späteren Stadien der Hepatitis epidemica des Menschen vor, während im Beginn der Krankheit Mitosen vorherrschen.

Im übrigen zeigen die meisten Anämielebern ein ziemlich gleichmäßiges „ruhiges“ Kernbild. *Kernungleichheit* durch übergroße Leberzellkerne ist auf Einzelfälle beschränkt und auch in diesen sind Zahl und Größe der hypertrophen Leberzellkerne mäßig. Da die Leberzellhypertrophie die erste Reaktion der erhaltenen Elemente ist, die nach jeder Leberschädigung eintreten soll (PFUHL), dürfte ihr Fehlen in der Mehrzahl der Anämiefälle ebenfalls anzeigen, daß die Regenerationsfähigkeit der Anämielebern ausgesprochen schwach ist.

2. Gefäßsystem.

Die anatomischen Befunde von Blutumlaufsstörungen sind in den meisten Fällen nachzuweisen. Bei den schleichend verlaufenden Fällen dürfte die Kreislaufstörung vorwiegend kardial bedingt sein (chronische Stauung), bei den akuten oder den Rezidiven mit akutem Verlauf dagegen eine primär periphere Kreislaufinsuffizienz (Kollaps) vorliegen.

Die Pfortaderäste und Lebervenen sind meist weit und blutreich, Arterien- und Venenwände des periportalen Feldes gelegentlich ödematos aufgelockert (Abb. 8). Die Capillaren der Läppchenzentren sind erweitert. Bei zentralem Parenchym Schwund kommt es zur Prästase oder Stase mit Bildung von Blutseen. In den mittleren und peripheren Läppchenteilen mit erhaltener Balkenstruktur wechselt die Weite der Sinusoide. Hier sind die Capillaren manchmal streckenweise verschlossen, so daß die Leberzellen in wabenartiger Dichte liegen können. Interessant ist, daß man zuweilen auch bei diesen vom Capillarstrom abgesperrten Leberzellen feine Spaltbildung an der Zellperipherie, also eine beginnende Abscheidung von Zellwasser, beobachten kann. Oft hat man den Eindruck, daß die Leberzellbezirke im Bereich solcher Capillarspasmen durch das abgepreßte Zellwasser aufgelockert und dissoziiert werden, so daß es im weiteren Verlauf zur Bildung von Gruppennekrosen und Parenchymlücken kommen kann. Die erweiterten Capillaren enthalten, soweit nicht im Schnitt ausgespült, reichlich zellige Bestandteile (Erythrocyten, abgelöste RE, wenige Leukocyten, nicht selten auch untergehende, abgeschwemmte Leberzellen) und dünnes, grießelig-amorphes Plasma.

Außerdem trifft man, wenn auch im allgemeinen nicht häufig, *Plasmakugeln* von der Größe von Leberzellkernen und darüber (Abb. 3).

Sie erscheinen wohl infolge höherer Kolloidstabilität kompakter und etwas kräftiger eosingefärbt als das amorphe Plasma, jedoch heller als die roten Blutkörperchen. Nicht selten sind diese Plasmakugeln von Erythrocyten umlagert. Es dürfte sich um eine „tropfige Entmischung“ oder Coacervation von Eiweißkörpern (Globulin?) im Blutplasma handeln, also um eine kolloidale Zusammenballung von Eiweiß in einer dünnen Eiweißlösung (BÜCHNER).

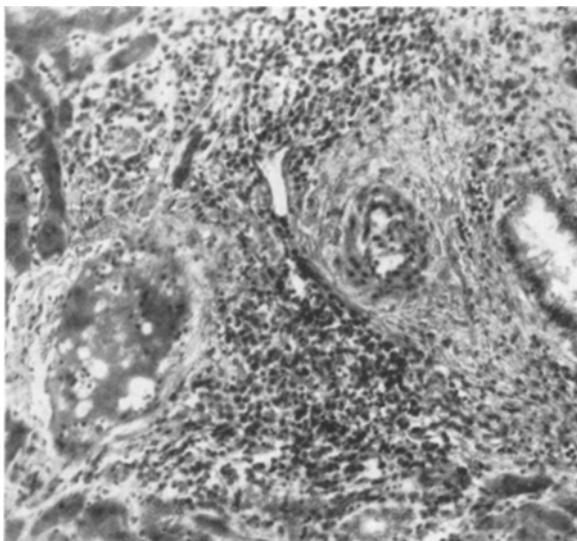


Abb. 8. Dichtzellig, vornehmlich mit plasmacellularen Reticulumzellen infiltriertes Interstitium. Ödem der Gefäßwände. AB 318/51.

Die Erythrocyten in den Capillaren liegen teils isoliert, teils, manchmal sogar ausschließlich, agglomeriert, verbacken oder verschmolzen. In anderen Fällen füllen sie als homogen erscheinende Blutsäulen prall die Capillaren.

Dissescher Raum: Im großen und ganzen zeigen die akut verlaufenden Fälle ein mehr diffuses Ödem, die chronischen, also die meisten Fälle unseres Materials, wie schon erwähnt, kurze spindelige Aufreibungen des Disseschen Raumes in sehr unterschiedlicher Häufigkeit und unregelmäßiger Verteilung. Nur in wenigen Fällen mit starkem diffusem Ödem ist der Dissesche Raum von wolkigem Exsudat ausgefüllt (Abb. 5). Sonst sind gewöhnlich die Spalten im Schnitt optisch leer. Sie dürfen also in der Regel mit eiweißarmem Plasmawasser gefüllt sein, das schnell mit dem Lymphstrom abfließt. *Man hat den Eindruck, daß es sich um Augenblicksbilder einer multiplen Wasserabscheidung handelt, deren Lokalisation ständig wechselt, bedingt durch die Hyperosmose der hier liegenden Zellen und Zellgruppen und ihre Unfähigkeit, das Blutwasser aufzunehmen.*

Ein charakteristisches Merkmal der chronisch verlaufenden Fälle von Virus-anämie ist die *Sklerose der Läppchenzentren und Kollapsstraßen* (Abb. 9—11 und 14). Sie betrifft nicht alle Läppchen gleichmäßig, ebenso wie ihr Ausmaß von Fall zu Fall wechselt. Sieht man von den schmalen hyalinen Ringen ab, die zum normalen Zentralvenenbild der Pferdeleber gehören (*eigene Beobachtung, Diss.*

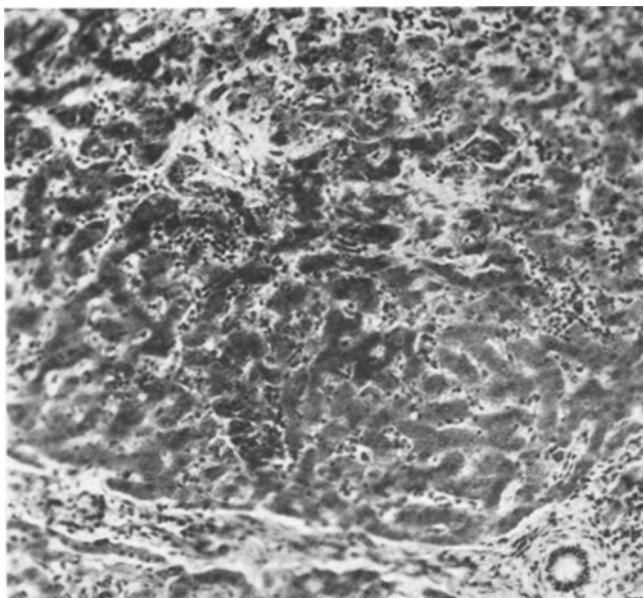


Abb. 9. Zentrale Sklerose mit Abschnürung und Untergang von Leberzellen (linker oberer Quadrant). Rechts davon kleine herdförmige Fibrose. AB 23/51.

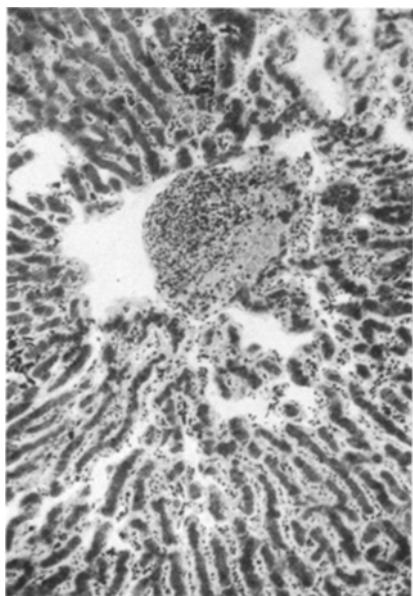


Abb. 10. Zentralvenengranulom. Ausstrahlende Sklerose mit Leberzellbalkenatrophie. Oben hämosiderinbeladenes RE-Herdchen. AB 514/50.

GLATZEL), so handelt es sich um ungleichmäßige, oft vorwiegend einseitige Polster aus hyalinen Schollen und gequollenen Fasern, manchmal mit ästigen oder flachenförmigen Ausläufern. In den Spalten liegen einige pyknotische Reticulumzellen und Lymphoidzellen. In einigen Fällen mit starker Polsterbildung treten in ihnen, gelegentlich auch an anderen Stellen einzelner Läppchen (Abb. 9), jugendliche und ausgereifte, vom ortständigen Reticuloendothel abstammende Bindegewebszellen als Zeichen einer echten Bindegewebsbildung auf, ohne allerdings das Ausmaß einer Stauungscirrhose zu erreichen.

Vereinzelt trifft man auch zellreiche, das Lumen einengende *Granulome einiger Zentralvenen* (Abb. 10).

Die Sklerose entsteht durch Hyperplasie der Reticulumfasern, ihre Umprägung zu kollagenen Fasern und ihre Hyalinisierung durch Imprägnation mit Bluteiweißstoffen. Auch die von der Zentralvene ausstrahlenden Capillarwände sind mehr oder weniger stark und ausgedehnt sklerosiert. Die Sklerose geht, wie schon erwähnt, mit einer Atrophie der Leberzellbalken, Abschnürungen und Untergang der stark gallig pigmentierten Leberzellen und einer der Atrophie entsprechenden Capillarerweiterung von nicht selten sinusoidem Ausmaß einher.

Wie es ALTMANN, GAVALLIER für die experimentelle Hypoxämie und den kollapsbedingten Sauerstoffmangel annehmen, wird man die Entstehung der Sklerose in der Anämieleber als mittelbare Folge des allgemeinen Sauerstoffmangels zu deuten haben, durch welchen die am venösen Capillarend gelegenen Läppchenzentren zuerst und am stärksten betroffen sind. Wie bei experimenteller Hypoxämie, beim Morbus Basedow, bei chronischer Stauungsleber, beim Histaminkollaps dürften die Sklerosierungen auch bei der Virusanämie des Pferdes die Folgen einer im Verlauf früherer Anfälle eingetretenen Epithelschädigung mit Hemmung der Regeneration (ALTMANN) darstellen.

3. Mesenchym.

Ein regelmäßiger und im histologischen Schrifttum über die Virusanämie des Pferdes viel diskutierter Befund ist die Hyperplasie des RES, von AXENFELD und BRASS für die Hepatitis epidemica treffend als *Reticuloendothelreaktion* (RER) bezeichnet. Neben Sternzellen mit hellem, geschwollenem Kern und weitem Plasmaleib, dessen Umfang am phagocytierten Material (Hämosiderin, Erythrocyten, Leberzelldetritus usw.) erkennbar ist, treten regelmäßig und oft dominierend die dunkleren, großen Lymphocyten ähnlichen Reticulumzellen (Lymphoidzellen, lymphoide Reticulumzellen) auf. Sie liegen meist frei in den Capillaren, gehen unter Schrumpfung und Pyknose leicht zugrunde oder nehmen ein rundliches, pyknotisches Aussehen an, so daß sie wie Blutlymphocyten aussehen können. Bekanntlich unterscheiden sich die lymphoiden Reticulumzellen funktionell von den helleren Sternzellen durch das Fehlen der Speicher- und Phagocytosetätigkeit (SCHÖN und TISCHENDORF). Sie kommen bei menschlichen und tierischen Hepatiden verschiedener Ätiologie vor, als Zeichen gesteigerter und wahrscheinlich besonderer Funktion etwa innerhalb des Eiweißstoffwechsels. Auch ihre Beziehung zur Antikörperbildung bzw. Immunität, also zur Vermehrung bestimmter Globulinarten, ist diskutiert worden (für die Virusanämie z. B. von COHRS). Die

Vermehrung der Reticulumzellen ist eine ausschließlich amitotische, was nicht unbedingt ausschließt, daß daneben in den ersten Krankheitstagen auch eine mitotische Teilung stattfindet, wie z. B. bei der Hepatitis epidemica (AXENFELD und BRASS).

Die diffuse RER ist von Fall zu Fall unterschiedlich stark. In der Regel erreicht sie nicht den Grad frischer Sepsisfälle. Sie ist in den akuten und akut rezidivierenden Fällen (Abb. 1 und 3) meist stärker als in den übrigen chronischen, insbesondere den klinisch latenten Fällen, und führt dort zu *Anschoppungen in den Läppchenzentren*, die manchmal teppichartige Dichte annehmen können. Die

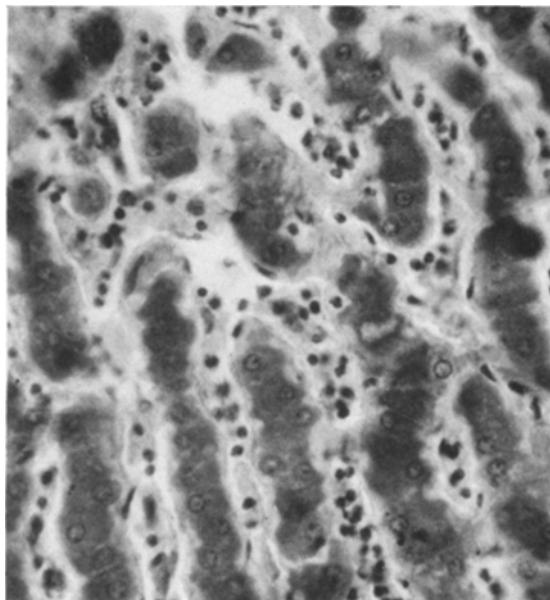


Abb. 11. Hochgradige Sklerose eines Läppchenzentrums (Zentralvene über dem Bilde). Stark deformierende Balkenatrophie. Rechts von der Mitte umsäumte nierenförmige Vacuole. AB 514/50.

Anhäufungen beruhen zum großen Teil auf der Anschwemmung der RE-Zellen in den überdehnten oder geöffneten Capillarabschnitten der entparenchymisierten Läppchenzentren, begünstigt durch das Stagnieren des Blutstroms.

Bei vielen chronischen Fällen führt die RE-Proliferation zur Bildung von *Knötchen und kleinen Herden* (Abb. 9, 10 und 12). Bei diesem Typus ist die diffuse Proliferation häufig geringer oder schwach, so daß die knötchen- und herdförmigen Ansammlungen besonders deutlich hervortreten. Sie sind meist deutlich abgegrenzt, manchmal gehen sie auch unscharf in die Umgebung über. Ihre Zahl wechselt. Die Größe pflegt die eines Nierenglomerulus nicht zu überschreiten. Die Herdchen sind entweder regellos über die Läppchen verteilt oder häufen sich in den Läppcheninnern. Da sie verhältnismäßig viele phagocytierende Sternzellen enthalten, sind sie besonders reich an Hämosiderin. Sie entstehen durch Wachstum und Vereinigung kleiner intracapillärer Sternzellansammlungen. Die benachbarten und von ihnen eingeschlossenen Balkenstücke und Leberzellen werden dabei verdrängt, eingeschlossen und zum Schwinden gebracht (Abb. 12). Die Zellvermehrung in den Herdchen ist ebenfalls eine amitotische.

Sowohl die diffuse als auch die herdförmige RER der Anämieleber entsprechen zweifellos gleichen Wucherungen des RES, wie sie z. B. bei der Hepatitis epidemica (BÜCHNER, SIEGMUND, AXENFELD und BRASS usw.) und beim Rückfallfieber (STAEMMLER) beschrieben sind. Auch bei diesen Hepatitiden gelten die diffuse Wucherung der RE als Frühreaktion der Krankheit, die Knötchen- und Herdbildungen als Repräsentanten späterer Stadien (Restknötchen nach AXENFELD und BRASS). Im Schrifttum über die Virusanämie findet man die Ansicht,

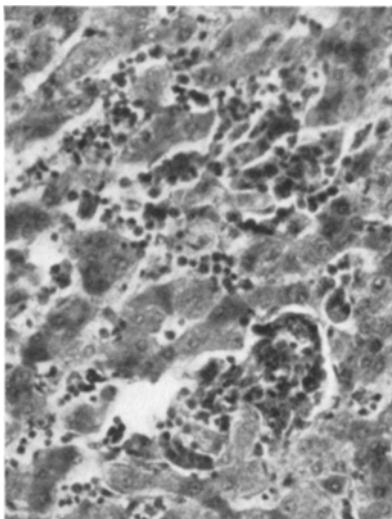


Abb. 12. Zwei RE-Herde. Oberer Herd: unscharfe Ausbreitung mit abgesprengten, zum Teil sich schon auflösenden Balkenstücken. Unterer Herd: mehr kompakt, beginnende Absprengung benachbarter Balkenstücke. AB 23/51.

daß die RE-Herdbildung mit der Zahl der Fieberanfälle zunimmt. Präziser dürfte die Formulierung sein, daß sie für die älteren Fälle charakteristisch sind, welche natürlich in von Fieberanfällen begleiteten Schüben zu verlaufen pflegen. Zum Unterschied von der diffusen RER sind die hämosiderinbeladenen RE-Herde nach meiner Erfahrung ein charakteristisches Merkmal der Virusanämieleber.

Wahrscheinlich tritt bei längerem Bestehen der Krankheit eine gewisse Erschöpfung des RES ein, so daß die Teilungsfähigkeit der Sternzellen nachläßt und sich vorzugsweise auf die Knötchen und Herdchen beschränkt. Legt man die Ansicht zugrunde, daß die RER primär virusbedingt ist (Mesenchymotropie des Anämievirus (DOBBERSTEIN, SEIFRIED) und des Hepatitisvirus (KALK und BÜCHNER, AXENFELD und BRASS)), so könnte man sogar vermuten, daß die RE-Herde der chronischen Fälle, welche zweifellos an Virusmenge und -virulenz ärmer als akute sind, Niststätten des Anämievirus, also sozusagen

Reservoir darstellen, von denen gegebenenfalls eine Virusüberschwemmung des Blutes ausgehen kann. Doch wird man mit SIEGMUND zugeben müssen, daß solche Fragen aus dem morphologischen Bilde nicht beantwortet werden können.

Die abgelösten Sternzellen sammeln sich intracapillär an. Wahrscheinlich beruhen die Blutmonocytose (DE KOCK) und die relative Lymphocytose im Verlauf der Virusanzie auf dieser starken, nicht nur auf die Leber beschränkten Abschwemmung reticulärer und lymphoider Zellen. Ähnliche Beobachtungen liegen ja auch bei anderen Viruserkrankungen vor (Hepatitis epid., Mononucleose usw.) (SIEDE). Es würde sich also nicht um monocytaire oder lymphatische Blutbilder im üblichen Sinne, sondern um eine reticuläre, lymphoide Reaktion handeln (SCHOEN und TISCHENDORF).

Das GLISSONSche Gewebe tritt in fast allen Anämielebern wesentlich deutlicher in Erscheinung als in der normalen Pferdeleber, bedingt durch Verbreiterung, die weiten blutreichen Gefäße und die zellige Reaktion. Die Verbreiterung des portalen Gewebes röhrt bei akuten Fällen von der ödematischen Auflockerung und Faserquellung, bei chronischen von der mehr oder weniger starken sklerotischen Hyperplasie her. Allerdings kommen Fälle mit fortschreitender Bindegewebsbildung, also Cirrhosen, im vorliegenden Material nicht vor. Parallel zur intralobulären RER besteht eine mesenchymale Zellvermehrung, die wie jene in den akuten Fällen am stärksten zu sein pflegt, während sie mit der Chronizität der Erkrankung geringer und ungleichmäßiger, häufig herdförmig wird. Auch im portalen Gewebe überwiegen gewöhnlich die dunkleren, lymphoiden Zellen, in einzelnen Fällen auch plasmacelluläre Reticulumzellen, während man Leukocyten nur in frischen Fällen und in geringer Zahl antrifft.

Häufig, zumindestens in Fällen mit sklerotischer Verbreiterung des Interstitiums, kommt es zur Gallengangshyperplasie und Neubildung der sog. Gallengangssprossen, deren Epithelien, wie schon gesagt, nicht selten staubförmig verfetten.

4. Hämösiderin.

Die Hämösiderose der Sternzellen ist ein konstantes Merkmal der Anämieleber. Selten (8%) kommt daneben auch eine Leberzellhämösiderose vor, allerdings nur bei Fällen mit starker Sternzellhämösiderose (vgl. auch COHRS). Ein Vergleich mit der Erythrocytenzahl kurz vor dem Tode zeigt, daß die Menge des Lebereisens gewöhnlich dem Grade der Anämie parallel geht. Doch gibt es auch zahlreiche Ausnahmen, wo etwa einer hochgradigen Leberhämösiderose nur eine leichte oder mittelgradige Blutarmut vorausging. Es scheinen also neben der Hämolyse noch andere Faktoren des Eisenstoffwechsels für die Stärke der Hämösiderose von Bedeutung zu sein. Es wäre sogar denkbar, daß ein Teil des Lebereisens dem Myoglobin entstammt (Myosiderin), zumal eine schnelle Auszehrung und Muskelhypotrophie bei Anämiepferden oft vorkommt.

Abgesehen von mengenmäßigen Unterschieden zeigen die Hämösiderinablagerungen bestimmte, im wesentlichen der RER entsprechende Verteilungsformen innerhalb der Leberläppchen. Demnach ist eine Häufung in den Läppchenzentren (diffus-zentral) für den akuten Verlauf charakteristisch, knötchen- und haufenförmige Ablagerungen (getüpfelter Eisenschmitt) für die chronische Krankheitsform. Relativ selten (etwa 9%) ist eine gleichmäßig diffus über die Läppchen

verteilte Eisenablagerung, wie sie auch bei lebergesunden Schlachtpferden ziemlich oft gefunden wird.

Eine Hämosiderinspeicherung im Interstitium fehlt oder ist sehr gering.

5. Ikterus.

Wie schon erwähnt sind die atrofischen Leberzellen der Läppchenzentren meist mehr oder weniger stark mit staubförmigem Gallepigment beladen. Außerdem findet man häufig capilläre, gelegentlich cystisch erweiterte Thromben (Abb. 13). eingedickter olivgrüner, seltener eiweißreicher Galle.

Wahrscheinlich stellt der Ikterus bei der Virusanämie eine Kombination von Hyperfunktionsikterus mit einem durch die zentrale Leberzellenschädigung bedingten Retentionsikterus dar.

Pathogenese der Leberveränderungen.

Das vorliegende Material zeigt fast nur Aufnahmen aus den Endstadien der Krankheit nach verschieden schnellem Verlauf. Was zu Beginn der Erkrankung in der Leber vor sich geht, kann man auch aus den „akuten“ Fällen nur mit einiger Wahrscheinlichkeit ableiten. Immerhin ist das Material groß genug, um gewisse Gesetzmäßigkeiten im Ablauf des Krankheitsprozesses zu erkennen, so daß die folgende Vorstellung über die *Pathogenese der Leberveränderungen bei der Virusanämie* vertreten werden kann.

Im Verlauf eines akuten Anfalls werden die Capillarwände, wohl infolge der Einwirkung des Virusgiftes, für (virushaltiges) eiweißarmes Blutwasser durchlässig. Gleichzeitig werden die Parenchymzellen, vermutlich durch das Virustoxin und die Diffusionsstörungen, funktionell geschädigt. Das aus den Sinusoïden ausgetretene Blutwasser kann daher durch die Leberzellen nicht völlig adsorbiert werden und sammelt sich, vornehmlich unter gewissen Voraussetzungen wie Erlahmen des Kreislaufes, in den gedehnten pericapillären Spalten an (seröses Ödem).

Die Schädigung des Parenchyms wird durch die Hypoxydose infolge der zunehmenden allgemeinen Anämie und die Zirkulationsstörungen verstärkt. Sie ist erkennbar am Glykogenschwund, an der zentralen Verfettung und der Störung des Wasserhaushaltes. Durch diese kommt es zur Lockerung des Balkenverbandes (Dissoziation), Erbleichung der Zellen, Abschmelzung des Plasmas, zum Ausfall einzelner Zellen und Balkenstücke bis zur Entparenchymisierung ganzer Läppchenzentren und der sie verbindenden Kollapsstraßen. Die Lücken, welche durch den Zellausfall entstehen, füllen sich mit Blut, proliferierten und abgeschwemmten, zum Teil mit Hämosiderin beladenen Reticulumzellen. So kommt es zur zentralen Stase und einem Versacken des Blutes, was bei einem gewissen Ausmaß für den Tod im Kreislaufkollaps verantwortlich ist.

Während die empfindlicheren Leberzellen primär regressiv verändert werden, wirken die dabei entstehenden Zerfallsstoffe sowie vielleicht auch die Virusmoleküle auf das RES stimulierend und verursachen sowohl intra- als auch perilobulär eine Hypertrophie und Hyperplasie seiner Zellen. Dabei herrscht zunächst der hellere, phagocytierende Sternzelltyp vor, dessen resorbierende Funktion beim Untergang von Leberzellen sich auch morphologisch nachweisen läßt. Später treten daneben zunehmend lymphoide (Lymphoidzellen), im Inter-

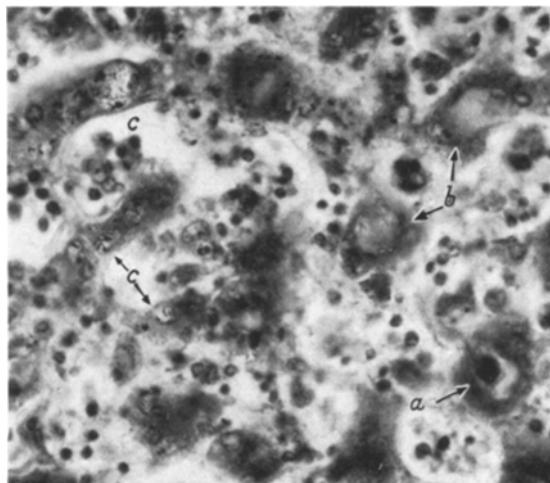


Abb. 13. Gallestanung. Cystös erweiterte Galleepillaren, gefüllt mit *a* eingedickter Galle, *b* schlieriger Eiweißgalle, *c* Bilirubinkristallen. AB 262/51.

stitium zum Teil auch plasmacelluläre Reticulumzellen in Erscheinung. Die Reticulumzellen lösen sich fortwährend ab, gelangen in die Blutbahn und häufen sich in den erweiterten Sinusoiden und den entparenchymisierten Maschen der Läppchenzentren.

Es liegt nahe, die cellulären Reaktionen der Anämieleber mit den Veränderungen der Bluteiweißkörper in Verbindung zu bringen. Darüber ist meines Wissens soviel bekannt, daß die Globuline auf Kosten der Albumine vermehrt sind, und daß der absolute Eiweißgehalt (Albumingehalt?) in der Regel vermindert ist. Da die Leber als wichtige Albuminquelle angesehen wird, dürfte die Enchymschädigung eine verminderte Produktion von Albuminen mit sich bringen. Die mit Albuminurie einhergehenden Nierenveränderungen bewirken eine weitere Verarmung des Blutplasmas an Albuminen, so daß die Abnahme seiner Wasserbindungsfähigkeit (Ödembereitschaft) bis zu einem gewissen Grade verständlich ist.

Andererseits führt bekanntlich die Hypertrophie der lymphoiden und auch plasmacellulären Reticulumzellen zur Globinämie. Diese Erhöhung

der Globulinfraktion oder, wenn man will, Bildung von Antikörpern, führt zur Agglomeration und Agglutination der roten Blutkörperchen, ein Vorgang, der mit einer Schädigung ihrer Oberfläche einhergeht und es den aktivierten Sternzellen möglich macht, die Erythrocyten zu phagocytieren und damit zu eliminieren.

Überschreiten die regressiven Leberveränderungen ein bestimmtes Ausmaß, so kommt es zur akuten Leberdystrophie bzw. ihrer Miniaturform und zum Tode infolge Leberinsuffizienz oder Kreislaufkollaps.

In der Mehrzahl der Fälle überstehen die Pferde den ersten mit Fieber einhergehenden Anfall, gesunden für kürzere oder längere Zeit und erleiden dann ein Rezidiv, das ebenfalls wieder überstanden werden kann. Soweit der erste Anfall keine größeren Defekte verursacht, ist bei der starken Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes ihre völlige Restitution anzunehmen. Hierbei dürfte die Sauerstoffversorgung, also die Stärke und Dauer der peripheren Anämie, von maßgeblicher Bedeutung sein. Denn nach den Untersuchungen von ALTMANN werden die entparenchymisierten Bezirke der am stärksten unter Sauerstoffmangel leidenden Läppchenzentren und Kollapsstraßen durch Sklerosierungen gedeckt, wenn infolge chronischer Anämie die Regenerationsfähigkeit der Leberzellen gehemmt ist. In der Tat waren bei einem sehr großen Teil der älteren Anämiefälle zentroacinäre Sklerosierungen in verschiedener Häufigkeit und Ausdehnung vorhanden. Auch die Berichte über den schubweisen Krankheitsverlauf stimmen mit der Annahme überein, daß die sklerotischen Prozesse Residuen solcher, mit Parenchymausfällen einhergehender Anfälle darstellen. Ein neues Rezidiv kann dann zu den gleichen histologischen Erscheinungen wie ein primär akuter Verlauf führen, so daß nur die zentralen Sklerosierungen erkennen lassen, daß es sich um das frische Rezidiv eines alten Falles handelt.

Ein großer Teil der älteren Anämiefälle stirbt aber nicht im Leberkollaps, sondern unter zunehmender Kachexie an Herzschwäche. Ihr Krankheitsverlauf wird entweder vorwiegend durch die Nephritis oder die Hepatitis, in der Regel durch eine Hepatonephritis beeinflußt. Allerdings werden diese Pferde meist vorher getötet, da sie durch das Nachlassen der Arbeitskraft unwirtschaftlich geworden sind. Solche Fälle zeigen uns gewissermaßen das Bild der Virusanämie zwischen den Rezidiven, also das Stadium der schleichenenden Verlaufsform. In den Läppchenzentren sieht man Sklerosierungen mit ausstrahlender Verdickung der Capillarwände, die sich im großen und ganzen eng den atrofischen Leberzellen anschmiegen. Ein diffuses seröses Ödem fehlt. Jedoch trifft man in multipler und verschieden häufiger Ausbreitung kurze Aufreibungen des DISSESCHEN Raumes, die durch vorübergehende, gewissermaßen fluktuierende Ausscheidungen von Plasmawasser aus

einzelnen Zellen oder Zellgruppen entstanden sein dürften. Auch inter- und intracelluläre Wasserabscheidungen in Form von Spaltbildungen, geformten und ungeformten Plasmavacuolen, nicht selten auch einer mehr diffusen Parenchymsschädigung mit Schädigung und Untergang der Leberzellkerne demonstrieren eine Störung des Eiweiß- bzw. Wassersstoffwechsels.

Allgemein könnte man von einer Kachexie- oder Hungerleber bei gleichzeitiger Störung der Wasserresorption bzw. des Wasserhaushaltes sprechen. Funktionell dürfte es sich um katabiotische Leberzellen mit reduziertem Stoffwechsel handeln. Zum Unterschied von dem massiven Parenchymsschwund beim akuten Verlauf oder frischen Rezidiv kommt es beim chronischen Verlauf zur Autolyse von Einzelzellen, also zu einem schleichenden Untergang von Leberzellen. Aus der Tatsache, daß solche Pferde, auch wenn sie stark anämisch sind, längere Zeit am Leben bleiben können, kann man folgern, daß sich ihr Organismus durch Einschränkung des Zellstoffwechsels, Drosselung nicht lebenswichtiger Bezirke auf einen verminderten Sauerstoffbedarf eingestellt hat. Es ist verständlich, daß ein derart ausbalanciertes Gleichgewicht schon durch geringgradige Kreislaufbelastungen gestört werden kann.

Gewisse Besonderheiten zeigt auch die RER dieser Fälle. Während die stürmische RER der akuten Fälle und frischen Rezidive zur starken diffusen Vermehrung der Reticulumzellen mit zentroacinarer Anschoppung führt, tritt gewöhnlich bei chronischem Verlauf die diffuse RER gegenüber der Knötchen- und Herdform (vergleichbar den Restknötchen bei der Hepatitis epid. nach AXENFELD und BRASS) zurück. Da auch die Leberzellen bei akutem Verlauf vorwiegend zentroacinar, bei chronischem multipel zerfallen, liegt es nahe, zwischen Leberzellautolyse und der ihrem Ausmaß entsprechenden RER im Sinne der resorptiv-phagocytierenden Funktion der Sternzellen einen unmittelbaren Zusammenhang zu sehen.

Manchmal hat man auch den Eindruck, daß solche Haufen gewucherter Sternzellen die anliegenden Leberzellen aktiv schädigen, etwa indem sie ihren Zusammenhang lockern und sie dadurch für die Autolyse zugänglich machen. Dagegen trifft die oft in Lehrbüchern vertretene Ansicht, daß die proliferierten Reticulumzellen eine Druckatrophie der angrenzenden Leberzellen verursachen, im allgemeinen nicht zu. Regel ist vielmehr, daß sich die haufen- und herdförmigen RE-Ansammlungen an Stelle kleinerer oder größerer Parenchymlücken ausbreiten.

Morphologisch nicht zu entscheiden ist, ob die RE-Nester und -Herde der chronischen Fälle Virusreservoir sind. Immerhin ist es interessant festzustellen, daß bei klinisch latenten, aber bekanntlich ansteckungsfähigen Fällen solche hämosiderinhaltigen Knötchen in der Leber außer

sklerotischen Veränderungen das einzige anatomische Substrat bilden (vgl. Abb. 14).

Die meisten Fälle von Virusanämie verlaufen schleichend. Ein Teil von ihnen stirbt nach einem akut verlaufendem Rezidiv wie die akuten Fälle im Kollaps. Wie die praktischen Erfahrungen zeigen, sind exogene Belastungen (z. B. schwere Arbeitsleistungen, kalte Wittring, ungünstige Ernährungsfaktoren usw.) der Anlaß zu einer plötzlichen Verschlimmerung des Leidens, so daß dann schon leichte An-

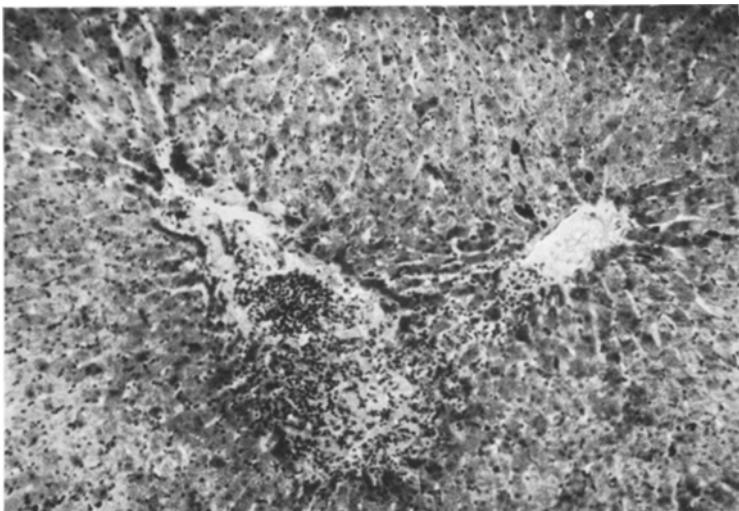


Abb. 14. Chronisch-latenter Fall. Zwei leicht kommunizierende sklerotische Zentralvenen. In der linken zellreicher, wandständiger Thrombus. In der Umgebung der rechten Vene hämosiderinhaltige RE-Knötchen. AB 487/50.

strenghungen die Symptome eines akuten Kreislaufkollapses wie Atemnot, Schweißausbruch, kleiner schneller Puls, schwankender Gang, Taumeln und Niederstürzen auslösen.

Bekanntlich beruht die Kreislaufstörung, welche dem Kollaps zugrunde liegt, auf einer regelwidrigen Blutverteilung in der Strombahn, also einem Mißverhältnis zwischen zirkulierender Blutmenge und Gefäßweite. Es spricht vieles für die Annahme, daß sich im Verlauf zahlreicher Fälle von Virusanämie ein *Zustand der Kollapsbereitschaft* herausbildet. Die ausgedehnten Ödeme der Unterhaut, die starke Wasseraufnahme der Leber (Gewichtszunahme um das Doppelte bis mehrfache) bedeuten einen Abstrom von Blutflüssigkeit ins Gewebe, führen also zur Bluteindickung, die ja als das früheste Zeichen eines drohenden Kollapses gilt. (Eine Verkleinerung der zirkulierenden Blutmenge tritt übrigens nach WOLLHEIM auch auf dem Höhepunkt der menschlichen Hepatitis ein.) Es ist ferner daran zu denken, daß die Milzhyperplasie,

welche bei der Virusanämie häufig sehr stark sein kann, gleichbedeutend ist mit einer Abnahme ihrer Kapazität und damit einer Störung ihrer Funktion als Blutspeicher. Zwar wird die Strombahn verkleinert (man könnte das als eine Selbsthilfe des Organismus ansehen), die Milz wird jedoch unfähig, bei plötzlichem Bedarf größere Mengen gespeicherter Blutes an den Kreislauf abzugeben. Man wird annehmen können, daß ein frustanes Krankheitsgeschehen (im Sinne einer Kollapsbereitschaft), wie es durch die hypoxämischen und virusbedingten Blut- und Organveränderungen eingeleitet und unterhalten wird, durch den Kreislaufkollaps (Sauerstoffmangel) akut verschlimmert und tödlich beendet wird.

Daß ähnliche oder gleiche Leberveränderungen durch die experimentelle Hypoxydose bei Katzen, die Virusinfektion der menschlichen Hepatitis und die Virusanämie des Pferdes ausgelöst werden, bestätigt die bekannte Tatsache, daß die morphologische Ausdrucksfähigkeit des Organismus beschränkt ist. Möglicherweise wirken Virusgift und Sauerstoffmangel zunächst in gleicher Weise durch eine Schädigung der Zellfermente cytotoxisch. Jede Irritation der Leber trifft aber nicht nur die Enchymzellen, sondern das ganze Hepaton. Es kommt also gleichzeitig und hintereinander auch zu Änderungen des Ionenstoffwechsels, der Reaktion (Acidose), der Strombahnverhältnisse usw. Damit werden die Voraussetzungen für eine Zellschädigung vervielfältigt und sind nicht nur auf den Sauerstoffmangel oder die Viruswirkung beschränkt.

Wenn bisher von *dem Virus* der infektiösen Anämie gesprochen wurde, so ist auch das kein einheitlicher Begriff. Wir wissen aus zahlreichen experimentellen Übertragungsversuchen (vgl. auch BELLER), daß die Virulenz verschiedener Virusstämme unterschiedlich sein kann (wie das ja auch für andere Viruskrankheiten zutrifft). Es können Verlauf und Schwere der Krankheit also auch von Seite des Erregers wesentlich beeinflußt werden.

Zusammenfassung.

Bei der hämolytischen Virusanämie des Pferdes spielen Leberveränderungen eine wichtige, häufig beherrschende Rolle im Krankheitsgeschehen. Wie bei der Hepatitis epidemica des Menschen besteht „eine Hepatopathie, die mit Veränderungen an den mesenchymalen und parenchymatösen Anteilen des Leberläppchens einhergeht und mit Durchblutungsstörungen vergesellschaftet ist“ (SIEGMUND), wozu regelmäßig eine Hämosiderose der Sternzellen, selten gleichzeitig auch der Leberzellen tritt.

In den akuten Fällen und akuten Rezidiven kommt es zu Entparenchymerungen der Läppchenzentren, in einigen besonders schweren

Fällen zum völligen Zusammenbruch des Lebergewebes. Die akut verlaufenden Fälle zeichnen sich durch eine starke Reticuloendothelreaktion mit zentroacinarer Anschoppung und ein entsprechendes Eisenbild aus. Für die Entstehung dieser akuten Leberdystrophie „in Miniatür“ dürften neben dem Ausmaß der Hypoxydose als Folge der hochgradigen Anämie ein Versagen der peripheren Kreislaufregulation (Kollaps) eine wichtige Rolle spielen.

Bei schlechendem Verlauf findet man als Residuen früherer akuter Anfälle zentroacinäre Sklerosierungen. Das Parenchym entspricht dem Bilde einer Hungerleber mit einer verschieden starken Störung des Wasserhaushaltes und einer sklerosebedingten, mehr oder weniger starken Balkenatrophie vornehmlich der Läppchenzentren. Gewöhnlich sind Reticuloendothelreaktion und Sternzellhämösiderose schwächer als bei akutem Verlauf und zeigen die Tendenz zur Bildung von Knötchen und Herden, welche den sog. Restknötchen (AXENFELD und BRASS) bei der Hepatitis epidemica entsprechen.

Die große morphologische Ähnlichkeit zwischen den Leberbildern bei der Virusanämie des Pferdes und der Hepatitis epidemica des Menschen legt die Vermutung nahe, daß beide Virusgifte gruppenähnlich sind und eine gleichartige cytotoxische Wirkung, etwa auf das Fermentsystem der Leberzellen, vielleicht auch auf die Zellen des RES ausüben.

Übereinstimmung besteht auch mit einigen Leberbefunden, die bei der experimentellen Hypoxydose auftreten.

Im Vergleich zur Hepatitis epidemica und experimentellen Hypoxydose wird aber die Deutung der Leberbefunde bei der Virusanämie durch die sekundäre Auswirkung anderer Organveränderungen, insbesondere der Nieren (hepatorenales Syndrom) kompliziert.

Allgemein wird der Krankheitsverlauf von verschiedenen exogenen und endogenen Faktoren, insbesondere solchen, die den Kreislauf belasten, außerdem wahrscheinlich noch von Virulenzunterschieden der Virusstämme beeinflußt.

So bildet die Virusanämie des Pferdes über die praktische Bedeutung einer wirtschaftlich wichtigen Pferdeseuche hinaus ein vielseitiges Studienobjekt aus dem Gebiet der vergleichenden Viruspathologie.

Literatur.

- ALTMANN: Frankf. Z. Path. **60**, 376 (1949). — AXENFELD u. BRASS: Frankf. Z. Path. **57**, 147 (1943); **59**, 281 (1947/48). — BELLER: Mh. prakt. Tierheilk. **3**, 193 (1951). — BENDA u. RISSEL: Wien. klin. Wschr. **1950**. — BÜCHNER: Allgemeine Pathologie. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — BÜCHNER u. MEESSEN: Fiat Ber. **70**, 143. — COHRS: In NIEBERLE-COHRSS, Lehrbuch spezieller pathologischer Anatomie der Haustiere. Jena: Gustav Fischer 1949. — DOBBERSTEIN: Berl. tierärztl. Wschr. **1934**, 192. — DOBBERSTEIN u. WILMES: Berl. tierärztl.

Wschr. **1934**, 161. — EVERBECK u. HEMMERT-HALSWICK: Arch. Tierheilk. **78**, 473 (1943). — GAVALLIER: Zit. nach ALTMANN. — GLATZEL: Vet-med. Diss. Hannover 1949. — HJÄRRE: 4. Nord-Vetinärmötet in Helsingfors **1933**, 193, 361. Nach Ref. — JACOBY: Roux' Arch. **147**, 584 (1942). — JAFFÉ: Virchows Arch. **233**, 334 (1921). — KALK u. BÜCHNER: Klin. Wschr. **1947**, 874. — DE KOCK: Zit. nach WIRTH, Grundlagen klinischer Hämatologie der Haustiere. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — KÜHNAUS: Ref. Dtsch. med. Wschr. **1951**, 652. — LEHNERT: Skand. Vet. Tidskr. **1** (1924). — LETTERER u. BÜCHNER: Fiat Ber. **70**. — LUY: Vet.-med. Habil.-Schr. Hannover 1929. — MILLER: J. of Biol. Chem. **172**, 113 (1948). Ref. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschg **2**, 165 (1948/49). — MOCSY, v.: Arch. Tierheilk. **65**, 547 (1932). — PFUHL: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 5, Teil 2. — PICHTOKA: Beitr. path. Anat. **117**, 1079 (1942). — SCHERMER: Arch. Tierheilk. **55**, 121 (1927). — SCHOEN u. TISCENDORF: Klinische Pathologie der Blutkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1950. — SEIFRIED: Lehrgang der Histopathologie. Berlin: Springer 1934. — SIEDE: Klin. Wschr. **1949**, 649. — SIEGMUND: Virchows Arch. **311**, 180 (1943). — Klin. Wschr. **1947**, 833. — STAEMMLER: Frankf. Z. Path. **60**, 560 (1949). — STECK: Schweiz. Arch. Tierheilk. **85**, 431 (1943); **89**, 49 (1947). — WOLLHEIM: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 789. — ZELLER: Z. Inf.krkh. Haustiere **26**, 67 (1924). — ZIEGLER: Z. Inf.krkh. Haustiere **24**, 242 (1923).

Dr. med. vet. habil. A. LÜBKE, Tübingen,
Tierärztl. Landesuntersuchungsamt.