

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Prof. H. HAMPERL).

Über das Lipofuscin der Leber.

Von

KLAUS-DITMAR BACHMANN.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juli 1952.)

Seit den grundlegenden Pigmentstudien von HUECK sind eigentlich unsere Kenntnisse über das Lipofuscin (Lf.) in der Leber nur unwesentlich durch Heranziehung neuer Untersuchungsmethoden wie der Fluoreszenzmikroskopie (HAMPERL, SACHS) oder der chemischen Analyse (BRAHM und SCHMIDTMANN, LUBARSCH, KÖNIG) erweitert worden. Die Frage, wann und unter welchen Umständen es auftritt, wird nach wie vor dahin beantwortet, daß es zwar schon in geringer Menge bei Jugendlichen vorhanden sein kann, aber mit zunehmendem Alter und bei auszehrenden Krankheiten wesentlich zunimmt. Die Bezeichnung „Abnutzungspigment“ („Wear- and tearpigment“) trägt diesen Tatsachen Rechnung, indem sie das Pigment als eine Art Schlackenstoff deutet, der sich wohl infolge eines altersbedingten oder krankhaften Verbrauches der Zellen in ihnen zunehmend anhäuft.

Alle unsere Kenntnisse über das Lf. der Leber gehen letzten Endes auf Untersuchungen am Leichenorgan zurück, die also sozusagen an einem ausgelesenen Material unternommen wurden insoferne, als es in der überwiegenden Mehrzahl von Menschen stammt, die infolge irgendeiner Krankheit verstorben waren. Die Tatsache, daß dabei der Pigmentgehalt immer nur zur Zeit des Todes bestimmt werden konnte, wäre belanglos, wenn *vorher* erwiesen wäre, daß sich das Pigment tatsächlich wie ein Schlackenstoff bloß ständig anhäuft, indem einmal aufgetretene Pigmentkörnchen liegenbleiben, ein Schwinden des Pigmentes aber nicht möglich ist. Ein Beweis hierfür ist nie erbracht worden, sondern man hat diese Voraussetzung, auf der alle Untersuchungen der Pigmentmenge eigentlich hätten basieren müssen, aus dem Untersuchungsergebnis selbst abgeleitet.

Bis vor kurzem bestand in der Tat auch keine Möglichkeit, diese Voraussetzung exakt zu überprüfen, da die Leber immer erst nach dem Tode untersucht werden konnte. Erst das in großem Ausmaß geübte Verfahren der Leberpunktion eröffnete hier einen Weg; es ermöglichte 1. Lebern von Menschen verschiedenen Alters zu untersuchen, die entweder gesund oder nur leicht krank waren, so daß alle eventuellen Veränderungen am Pigmentgehalt wegfielen, die durch Krankheit, Agone

oder Tod bedingt sein könnten; 2. konnte man ein und dieselbe Leber zu verschiedenen Zeiten auf ihren Pigmentgehalt untersuchen; 3. gelangte man in den Besitz eines Materials, das nicht durch die in der Leber besonders tiefgreifenden und rasch einsetzenden autolytischen Vorgänge verändert war.

Gegenüber diesen Vorteilen tritt die Tatsache ganz in den Hintergrund, daß durch die Leberpunktion nur kleinste Organcylinder gewonnen werden, denn gerade vom Lf. wissen wir, daß es in jedem Leberacinus, und somit im ganzen Organ gleichartig verteilt vorkommt. Einige gut überblickbare Acini, ja auch Teilstücke derselben, erlauben also ohne weiteres eine Aussage über das Verhalten der ganzen Leber.

Wir waren in der Lage, 712 Leberpunktate von 562 Personen zu untersuchen, die an der Marburger Medizinischen Klinik von Herrn Prof. Bock ausgeführt worden waren. Es handelt sich dabei um Individuen aus allen Altersklassen, die teils offensichtlich leberkrank waren, zum großen Teil aber an anderen Krankheiten litten, wie Lungentuberkulose, Blutkrankheiten usw., im allgemeinen natürlich leichter Kranke, da sich der Eingriff bei Schwerkranken von selbst verbietet. Von den Leberpunktierten erlagen dann späterhin auch nur 37 Personen ihrer Grundkrankheit. Schließlich sei noch bemerkt, daß auch eine Reihe gesunder Freiwilliger als Kontrollen leberpunktiert wurden, ein tödlicher Zwischenfall bei der Punktion wurde nicht beobachtet.

Von fast allen Punktaten stand uns formol- und alkoholfixiertes Material zur Verfügung, so daß neben der gewöhnlichen HE-Färbung stets auch Färbungen auf Fett, Glykogen und die Eisenreaktion ausgeführt werden konnten.

Die Untersuchung lebensfrischen menschlichen Lebergewebes führt hinsichtlich der Beschaffenheit des Lf., seiner Lagerung in den Leberzellen und im Acinus zu denselben Ergebnissen, wie die Untersuchung des Leichenmaterials. Immerhin haben sich einzelne bemerkenswerte Besonderheiten ergeben.

Sind die Lf.-Körnchen spärlich, so liegen sie unregelmäßig verstreut im Zelleib, sind sie sehr reichlich vorhanden, so füllen sie fast den ganzen Zelleib aus. Nur bei mäßig reichlichem Pigmentgehalt fanden wir verhältnismäßig oft eine *Anordnung der Körnchen* in der Mitte der Leberzellbalken, also an ihrer den Capillaren abgewendeten Seite (Abb. 1). Sie bilden dann gewissermaßen eine von einem Leberzellkern zum andern ziehende Achse. Bemerkenswerterweise können auch andere Einlagerungen in den Leberzellen eine ganz entsprechende Anordnung zeigen, wie basophile Eiweißkörnchen und Hämosiderin granula, wobei letztere allerdings so am Ufer der intercellulären Galleepillaren gelegen sind, daß sie diese wie einen schmalen Streifen aussparen, während die Lf.-Körnchen sie überdecken. Sie liegen also in einer besonderen Zone der Leberzellen bzw. der Leberzellbalken, die wohl auch ihre besondere funktionelle Bedeutung besitzt.

Die *Verteilung* des Lf. entspricht der in der Leichenleber insofern, als die acinuszentralen Gebiete das Pigment am reichlichsten enthalten,

während die acinusperipheren Zellen um die portalen Felder nur bei stärkerem Pigmentgehalt Lf.-Körnchen aufweisen. Im allgemeinen sind die Körnchen um die Zentralvenen größer als die mehr peripher gelegenen. In den Leberzellen um die portalen Felder finden sich dagegen

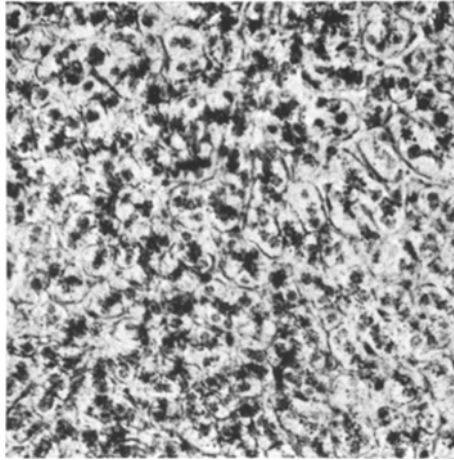


Abb. 1. Lipofuscin in achsialer Anordnung.

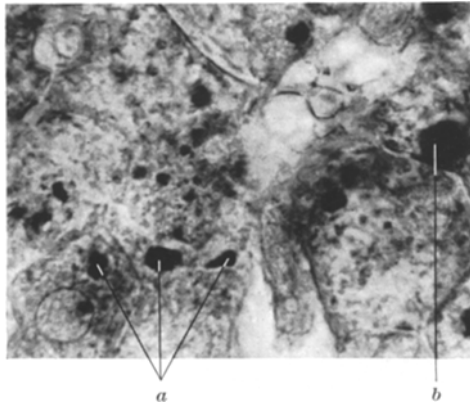


Abb. 2. „Fettkörner“ (Lipoide) in der Umgebung eines periportalen Feldes. Bei *a* eckige Fettkörner (Lipoide), bei *b* runde Neutralfetttropfen.

öfter grobschollige Gebilde, die im Sudanschnitt einen goldgelben bis-orangeroten Farbton annehmen und sich schon dadurch von dem feinkörnigen, weniger stark färbbaren Lf. unterscheiden (Abb. 2). Im ungefärbten Schnitt sind sie stark lichtbrechend und zeigen höchstens eine grünliche Eigenfarbe. Wir möchten sie daher nicht wie SCHEEL für „Abnutzungspigment“ halten, sondern für Lipoide, deren Auftreten in keinem

Zusammenhang mit der Lf.-Ablagerung steht: Man kann Fälle mit reichlichen Lipoidschollen beobachten, bei denen Lf. im Acinuszentrum vollkommen oder fast vollkommen fehlt.

Um die *Menge* des in den einzelnen Lebern vorhandenen Lf. vergleichen zu können, mußten wir sie nach dem histologischen Bild grob

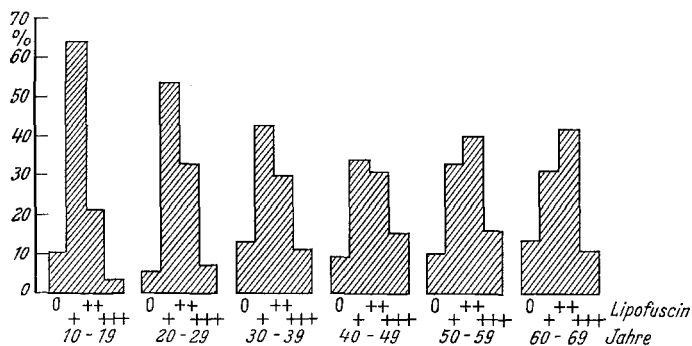
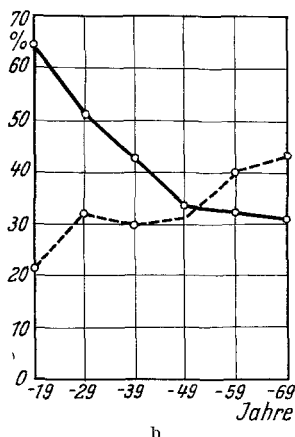
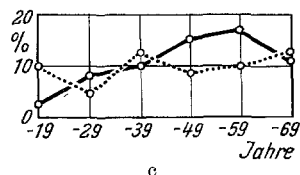


Abb. 3a. Verteilung des Lipofuscins auf die verschiedenen Altersgruppen.



b



c

Abb. 3 b u. c. Veränderung des Lipofuscin-gehaltes während des Lebens.

Abb. 3 b. ——— Wenig pigmentierte Fälle (+); — — — — — mäßig reichlich pigmentierte Fälle (++)

Abb. 3 c. ——— Stark pigmentierte Fälle (+++); pigmentfreie Fälle (o).

abschätzen, wobei wir uns der dabei auftretenden Gefahr einer subjektiven Beurteilung wohl bewußt sind, sie ist um so kleiner, je weniger Untergruppen unterschieden werden. Wir teilten daher die Lebern unseres Materials ein in solche 1. ohne Lipofuscin (0); 2. mit wenig Lipofuscin (+); 3. mäßig reichlich Lipofuscin (++); 4. sehr reichlich Lipofuscin (+++).

Die Fülle des uns zur Verfügung stehenden Materials erlaubte es, genügend große Gruppen für die einzelnen Lebensjahrzehnte zu bilden, innerhalb deren die Häufigkeit der 4 Mengengrade prozentuell ausgerechnet werden konnte (Abb. 3a). Das nach der üblichen Deutung des Lf. als Schlackenstoff zu erwartende Ansteigen seiner Menge mit dem

Lebensalter (10—70 Jahre) bzw. der entsprechende Abfall des Prozentsatzes für geringen Lf.-Gehalt zeigt sich eigentlich nur bei den mittleren Mengengraden (Abb. 3b); die Fälle mit mäßig reichlichem Lf. nehmen von 20 auf 42% zu, während die Fälle mit wenig Lf. von 65 auf 30% abfallen. Die beiden Linien überschneiden sich in der Altersgruppe 40 bis 49 Jahre. Bis zu diesem Alter sind die wenig pigmentierten Fälle am häufigsten vertreten. Dagegen zeigt sich, daß in allen Altersgruppen die Extremwerte (0 und +++) vorkommen, mit anderen Worten, daß es im Alter von 60—69 Jahren Lebern gibt ohne Lf. und andererseits im Alter von 10—19 Jahren mit sehr reichlichem Lf.-Gehalt. Die Zahl der Fälle ohne Lf. schwankt in allen Lebensjahrzehnten etwa um 10%, bleibt also praktisch gleich, die Fälle mit sehr reichlichem Lf.-Gehalt zeigen in diesem Zeitraum einen langsamen schwachen Anstieg von 3% auf etwa 15% (Abb. 3c).

Schon diese einfache Aufgliederung lehrt uns, daß die Zunahme des Lf. im Alter zwar innerhalb bestimmter Grenzen eine Regel, aber bei weitem kein Gesetz ist, so daß die Abnutzung durch das Alter als ursächlicher Faktor für die Lf.-Einlagerung in ihrer allgemeinen Bedeutung zumindest etwas zweifelhaft wird.

Wie steht es nun mit dem *Einfluß auszehrender Krankheiten* auf den Lf.-Gehalt? Zur Beantwortung dieser Frage sonderten wir aus unserem Material die Punktrate von 183 Tuberkulosekranken und 28 Fälle von Carcinom, Sarkom und Lymphgranulom aus und stellten sie einer aus derselben Altersgruppe (bis 50. Lebensjahr) an 331 Fällen gewonnenen Kurve gegenüber. Nach der geläufigen Vorstellung hätten wir ein ausgesprochenes Überwiegen der Fälle mit mäßig reichlichem oder sehr reichlichem Lf.-Gehalt bei den auszehrenden Krankheiten erwartet gegenüber der Kontrollverteilung. In Wirklichkeit überlagern sich aber die Kurven so weit, daß sie als so gut wie identisch bezeichnet werden können (Abb. 4). Noch weniger als dem Alter kann man also der konsumierenden Krankheit einen wesentlichen Einfluß auf die Ablagerung von „Abnutzungspigment“ einräumen, zumindest so lange, als die Krankheit nicht zu den schwersten Auszehrunge[n] der letzten Lebenswochen oder -monate geführt hat.

Bemerkenswert ist, daß wir bei nur 3 Kranken mit Urämie einen auffallend großen Lf.-Gehalt fanden, während bei einer chronischen Nephritis nur wenig Lf. vorhanden war. Diese Zahlen sind natürlich

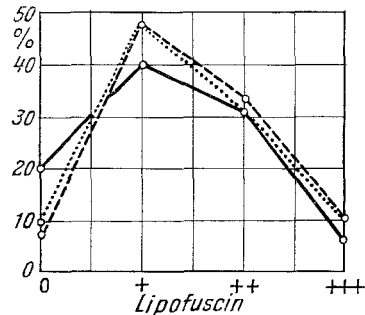


Abb. 4. Prozentuale Verteilung der Lipofuscinmenge bei — Tumoren (28 Fälle), bei --- Tuberkulose (183 Fälle), bei allen (331) Fällen bis zum 50. Lebensjahr.

zu klein, um eine endgültige Aussage zu erlauben, stimmen aber immerhin gut mit ähnlichen Befunden von SCHEEL überein.

Wir haben uns auch die umgekehrte Frage vorgelegt: Ob es Krankheiten gibt, die einen gegenüber der Kontrollkurve auffallend geringeren Lf.-Gehalt aufweisen. Unter der Vielzahl der Krankheiten hat sich bei unseren Aufgliederungsversuchen nur eine Krankheitsgruppe finden lassen, die ein derartiges Verhalten zeigt, nämlich die *Leberkrankheiten* selbst wie Hepatitis und Cirrhose (Abb. 5). von 61 Hepatitisfällen verschiedener klinischer Dauer wurden 90%, von 56 Lebercirrhosefällen 92% ohne Lf. gefunden. Merkwürdig ist auch, daß in 7 Fällen von

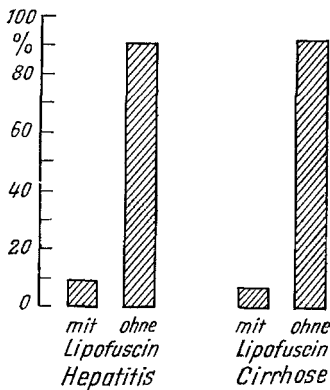


Abb. 5. Lipofuscinegehalt bei Hepatitis (61 Fälle) und Lebercirrhose (56 Fälle).

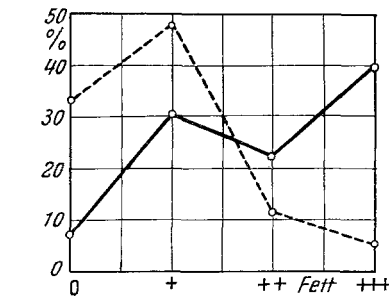


Abb. 6. Lipofuscin und Fettgehalt.
 - - - Fettmenge bei reichlich pigmentierten Fällen;
 — Fettmenge bei wenig oder gar nicht pigmentierten Fällen.

mechanischem Ikterus Lf. fehlte, während es in 2 Fällen von hämolytischem Ikterus vorhanden war.

Außerdem fiel uns auf, daß Leberzellen, die reichlich *Neutralfett* enthielten, nur selten einen nennenswerten Lf.-Gehalt aufwiesen. Man kann dieses entgegengesetzte Verhalten von Lf.- und Neutralfettgehalt deutlich zur Anschauung bringen, wenn man den histologisch nachweisbaren Fettgehalt der Leberzellen ebenso wie wir es oben mit dem Lf.-Gehalt getan haben in 4 Grade einteilt und nun für die beiden Extremfälle des Lf.-Gehaltes (sehr reichlich und fehlend bzw. sehr spärlich) den jeweiligen Fettgehalt bestimmt. Dabei zeigt sich deutlich, daß unter den reichlich Lf. enthaltenden Lebern der Fettgehalt ganz überwiegend fehlt (0) oder gering (+) ist, während bei fehlendem oder sehr spärlichem Lf.-Gehalt umgekehrt die stark fetthaltigen Lebern (+++) überwiegen (Abb. 6). Die Fettablagerung, die doch offenbar jüngeren Datums ist, hat sich in Lebern abgespielt, die den für ihr Alter durchschnittlichen Lf.-Gehalt aufgewiesen haben müssen. Durch die Verfettung ist aber die Normalkurve des Lf.-Gehaltes so verschoben worden, als nunmehr die Lf.-freien

oder Lf.-armen Fälle zugenommen haben. Ein solches Verhalten läßt sich kaum anders deuten denn als *Schwund des einmal eingelagerten Pigmentes*. Derselbe Gedankengang ist auch auf die oben angeführte Gruppe von Leberkrankheiten anwendbar: es wäre mit der Normalverteilung des Lf. noch in Einklang zu bringen, wenn etwa 10% dieser Fälle kein Lf. enthalten hätten. Wenn aber 90% frei von Lf. gefunden werden, so ist das nur durch die Annahme verständlich, daß das vor dem Ausbruch der Krankheit entsprechend der Erwartung vorhandene Lf. unter ihrem Einfluß geschwunden ist.

Alle diese Überlegungen führen also zwangsläufig zu dem Schluß, daß es neben der Lf.-Ablagerung auch einen Lf.-Abbau — einen Lf.-Schwund — während des Lebens geben muß. Die Fälle, bei denen eine *wiederholte Leberpunktion* durchgeführt wurde, erlauben uns, den letzten Beweis für diese Annahme zu erbringen. Die Zahl der wiederholt Leberpunktierten in unserem Material betrug 65 mit insgesamt 162 Punktaten. Davon zeigten 60% einen gleichbleibenden Lf.-Gehalt in allen Punktaten. In 40% war dagegen der Lf.-Gehalt in den einzelnen Punktaten sehr verschieden. Soferne es sich um kleinere Schwankungen ($++$ zu $+$ oder umgekehrt) handelt, könnte man sie dem subjektiven Moment bei der Beurteilung der Pigmentmenge zur Last legen. Wir haben deshalb einen Fall ausgewählt, der einen sehr groben Unterschied zeigt.

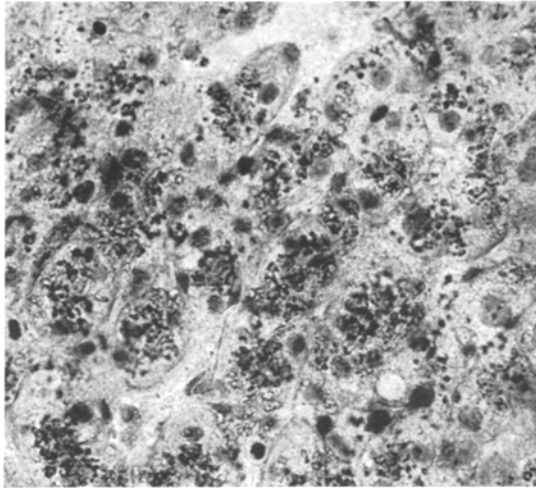
Ein 17jähriger Mann wurde am 1. 2. 52 leberpunktiert (J. Nr. 602/52). Dabei fand sich reichlich Lf. in der typischen Lagerung (Abb. 7a), aber kein anderer wesentlicher Leberbefund. In der Annahme einer Polyserositis mit stark erniedrigten Gesamteiweißwerten im Serum wurde eine Therapie mit Infusionen von Serumkonserven, Digipurat und Vitaminen durchgeführt. Am 14. 5. 52 erfolgte eine 2. Leberpunktion (J. Nr. 2791/52), dabei erwies sich die Leber als fast völlig frei von Lf. (Abb. 7b).

In diesem Fall war also das Lf. innerhalb der Zeit von $3\frac{1}{2}$ Monaten fast völlig geschwunden. Über die Schnelligkeit dieses Schwundes läßt sich gerade im vorliegenden Fall keine bindende Aussage machen. Er könnte in Tagen und Wochen nach der 1. Punktion erfolgt sein oder sich auf jene $3\frac{1}{2}$ Monate erstreckt haben. Die Befunde von Hepatitis und Leberverfettung legen es aber nahe, eher an einen rascher verlaufenden Schwund zu denken.

Interessant sind auch Fälle, die ein umgekehrtes Verhalten zeigen, nämlich eine deutliche Zunahme des Lf.-Gehaltes in der 2. Punktion gegenüber der ersten.

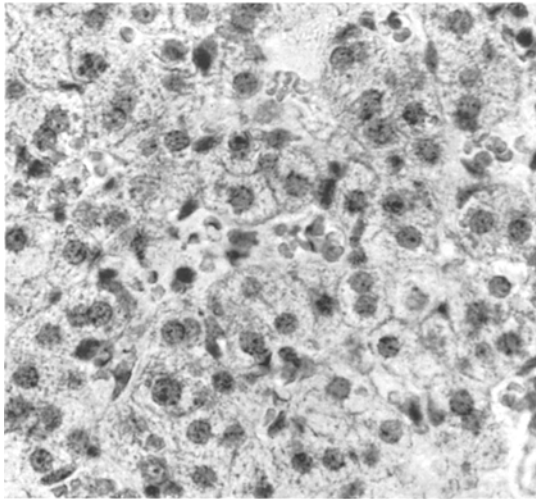
Eine 38jährige Frau wurde wegen Hepatitis am 13. 9. 50 leberpunktiert. Dabei (J. Nr. 3405/50) zeigte sich histologisch das typische Bild einer schweren Hepatitis fast schon einer subakuten Leberatrophie mit dem für dieses Krankheitsbild kennzeichnenden Fehlen des Lf. (s. oben). Unter der entsprechenden Therapie mit intraduodenalem Dauertropf besserte sich der Zustand. Bei einer nach 13 Wochen

Zentralvene



a

Zentralvene



b

Abb. 7a u. b. Unterschiedlicher Lipofuscinegehalt bei einer im Abstand von $3\frac{1}{2}$ Monaten wiederholten Leberpunktion. a Reichlich Lipofuscin um die Zentralvene, ohne besondere Lagerung der Pigmentgranula. b $3\frac{1}{2}$ Monate später fast völliger Pigmentschwund.

vorgenommenen Punktion (J. Nr. 4651/50) erwies sich der Leberschaden als weitgehend abgeklungen. Die Leberzellen enthielten nunmehr mäßig reichlich, aber deutlich Lf.

Dieser Fall zeigt uns, daß nicht nur der Lf.-Schwund, sondern auch die Lf.-Ablagerung in verhältnismäßig kurzer Zeit vor sich gehen kann. Diese Tatsache erscheint uns deswegen besonders bedeutungsvoll, weil ja nicht auszuschließen ist, daß eine entsprechende Lf.-Zunahme vielleicht auch in verhältnismäßig kurzer Zeit vor dem Tode vor sich gehen könnte, so daß die in der Leichenleber gefundene Pigmentmenge durch den terminalen Lf.-Anbau wesentlich beeinflußt sein könnte.

Alle hier mitgeteilten Befunde zeigen uns, daß das Lf. in der Leber keine „tote“ Schlacke ist, die sich bloß durch Alter und Krankheit bedingt vermehrt, sondern ein Stoff, der verhältnismäßig rasch schwinden und auch abgelagert werden kann. Bei seinem Auftreten spielt zwar das Alter eine gewisse, aber bei weitem nicht ausschließliche Rolle, wie die Fälle von fehlendem Lf.-Gehalt in sonst normalen Lebern bei alten Menschen zeigen. Hinsichtlich des Schwundes sind unsere Erfahrungen noch gering. Eines tritt aber schon deutlich zutage: daß nämlich der Schwund des Lf. sich vor allem bei Krankheiten nachweisen läßt, die die Leberzelle selbst betreffen. Es liegt also nahe, anzunehmen, daß auch das Lf. irgendwie mit der Lebenstätigkeit der Leberzelle in Zusammenhang steht, wofür die gelegentlich feststellbare vorzugsweise Ablagerung in einer so aktiven Zone des Protoplasmas hinweist, wie es die Achse der Leberzellbalken ist.

Da Schwund- und Neubildung von Lf. offenbar recht schnell erfolgen kann, dürfte der Pigmentgehalt der Leichenleber weitgehend von den vor dem Tod einsetzenden Störungen abhängig sein, die ja wohl auch den Leberstoffwechsel intensiv betreffen.

Die Bezeichnung „Abnutzungspigment“ für das Lf. der Leber glauben wir also ablehnen zu dürfen, da sie grundsätzlich falsche Vorstellungen über das Schicksal dieses Pigmentes erweckt und zumindest etwas aussagt, was noch keineswegs erwiesen ist.

Zusammenfassung.

Bei der Untersuchung von Leberpunktaten ist festzustellen, daß zwar im Alter eine gewisse Zunahme des Lf.-Gehaltes der Leber auftritt, andererseits aber auch die Lebern junger Personen reichlich, diejenigen alter Personen kein Lf. enthalten können. Ein Fehlen von Lf. läßt sich bei Erkrankung der Leber bzw. Schädigung der Leberzellen (Hepatitis, Cirrhose, Verfettung) feststellen. Wiederholte Leberpunktionen zeigen, daß das Lf. verhältnismäßig schnell schwinden, aber auch auftreten kann. Es ist also nicht als „tote“ Schlacke (Abnutzungspigment), sondern als ein mit der Funktion der Leber eng zusammenhängender Stoff zu betrachten.

Literatur.

BRAHM u. SCHMIDTMANN: Virchows Arch. **227**, 137 (1920). — HAMPERL: Virchows Arch. **292**, 1 (1934). — HUECK: Beitr. path. Anat. **54**, 68 (1912). — In KREHL-MARCHANDS Handbuch der allgemeinen Pathologie. 1921. — KÖNIG: Beitr. path. Anat. **75**, 180 (1926). — LUBARSCH: Zbl. Path. **13**, 881 (1902). — Virchows Arch. **239**, 491 (1922). — Beitr. path. Anat. **87**, 321 (1931). — MAAS: Arch. mikrosk. Anat. **34**, 452 (1889). — MATHIAS: Dtsch. med. Wschr. **1919**, 748. — PFUHL: Klin. Wschr. **1941**, 1137. — In v. MÖLLENDORFFS Handbuch mikroskopischer Anatomie des Menschen. 1932. — SACHS: Beitr. path. Anat. **108**, 267 (1943). — SCHEEL: Frankf. Z. Path. **52**, 265 (1938).

Dr. KLAUS-DITMAR BACHMANN, Köln, Universitäts-Kinderklinik.
