

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. E. LAUDA)

**Über das histologische Bild
der Leberdystrophie und seine Beeinflussung
durch agonale und postmortale Vorgänge***

Von
L. BENDA, E. RISSEL und H. THALER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. Mai 1957)

Sieht man von seltenen Vergiftungsfällen und Infektionskrankheiten, die in unseren Breiten keine Rolle spielen, ab, kann heute als gesichert betrachtet werden, daß es sich bei den sporadischen und epidemischen Fällen von Leberdystrophie um die maligne Verlaufsform der Virushepatitis handelt^{5, 7, 15, 18, 19, 30, 31, 36}. Während sich die Virushepatitis bis zur Wiedereinführung der Punktionsbiopsie der Leber einer morphologischen Abklärung weitgehend verschloß, stand die Leberdystrophie seit jeher der Beobachtung durch den pathologischen Anatomen offen, und ihre histologischen Veränderungen gelten daher seit ROKITANSKY²⁵ und BUDD⁶ als bekannt. Das Wesen des Krankheitsprozesses wurde in einer *intravitalen* Autolyse gesehen, die zu einem rapiden Schwund und Zerfall der Leberzellen²¹ unter Umwandlung zu kernlosen, granulierten Schollen und krümeligem Detritus führe^{10, 13, 16}.

Dieses Bild ist uns bei stark zersetzen Leichenlebern geläufig, und es hat nicht an Stimmen gefehlt, die bei der Beurteilung von Sektionsmaterial der Leberdystrophie zur Vorsicht mahnten^{9, 12, 17, 26, 28, 33, 34}. Die ursprüngliche Anschauung hatte sich aber in mehr als 100 Jahren so tief im medizinischen Denken verwurzelt, daß sie auch noch heute vertreten wird, obwohl sie nach den Erkenntnissen, die uns durch die Leberpunktion vermittelt wurden, nicht mehr aufrechterhalten werden kann^{3, 30, 31}.

Es ist fast allgemein üblich, die Leberdystrophien je nach der Dauer des Krankheitsverlaufes bzw. der Gelbsucht in 3 Typen zu unterteilen: Als fulminante oder perakute Fälle gelten solche, die eine Krankheitsdauer unter 10 Tagen aufweisen, während man bei einer Dauer von 20 Tagen von einer akuten, über 20 Tagen von einer subakuten Verlaufsform spricht. Es wird angenommen, daß in den fulminanten Fällen meist noch keine wesentlichen Regenerationszeichen anzutreffen seien, während sich bei den akuten eine mehr oder weniger umfangreiche Neubildung von sog. Gallengangsregeneraten finde und bei den subakuten

* Herrn Prof. Dr. E. LAUDA zum 65. Geburtstag gewidmet.

die Regeneration des erhaltenebliebenen Parenchyms hervorbräte^{19, 27, 36}. Die subakute Form leitet zu den Veränderungen der posthepatitischen oder postdystrophischen Cirrhose über, deren verschiedene Entwicklungsstadien gelegentlich schon bei akuten, häufig bei subakuten und chronischen Fällen zu beobachten sind³⁰.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, mit Hilfe von Leberpunktionen und Sektionsgut* die vitalen Leberveränderungen der Leberdystrophie von den postmortalen abzugrenzen und Einblick in den Ablauf dieser Veränderungen zu erhalten. Bei den postmortalen Veränderungen fehlte uns die Möglichkeit, Veränderungen der feineren Zellstrukturen nachzugehen, wie sie ALTMANN² für die Nekrose so hervorragend dargestellt hat. Wir haben uns auf die Beobachtung der verschiedenen Stadien der Cytolyse beschränkt.

Material und Methoden

Unsere histologischen Untersuchungen stützen sich auf insgesamt 36 Fälle von Leberdystrophie bei Virushepatitis. Von 11 Fällen lagen sowohl postmortale Leberpunktate als auch Sektionsmaterial vor, von den übrigen 25 Fällen nur Sektionsmaterial. Es handelte sich um 21 Männer und 15 Frauen.

Das Krankengut stammt aus den Jahren 1946—1955 und dem ersten Quartal 1956. Eine Häufung von Leberdystrophien war in den Jahren 1947/48 festzustellen, die auf eine geschlossene, schwere Epidemie von homologer Serumhepatitis bei antiluischer Behandlung (sog. Salvarsanikterus) zurückzuführen war. Epidemiologie, klinische und morphologische Daten dieser Fälle wurden in früheren Veröffentlichungen mitgeteilt^{4, 24}. Sieht man von dieser Epidemie ab, so betrug die jährlich an der hiesigen Klinik beobachtete Zahl von tödlich verlaufenden Leberdystrophien höchstens 4 (Abb. 1).

Über die altersmäßige Verteilung unserer Fälle gibt Tabelle 1 Auskunft. Das Durchschnittsalter der antiluisch behandelten Patienten lag erwartungsgemäß deutlich unter dem der übrigen, während sich bei Männern und Frauen in den entsprechenden Gruppen keine nennenswerten Differenzen ergaben.

Eine Aufgliederung nach dem Verlaufstyp (Gelbsuchtdauer) ist in Tabelle 2 gegeben. In insgesamt 3 Fällen trat die Leberdystrophie im Rahmen von Hepatitisrezidiven auf. Alle Patienten starben im Coma hepaticum, nur bei einem Fall von

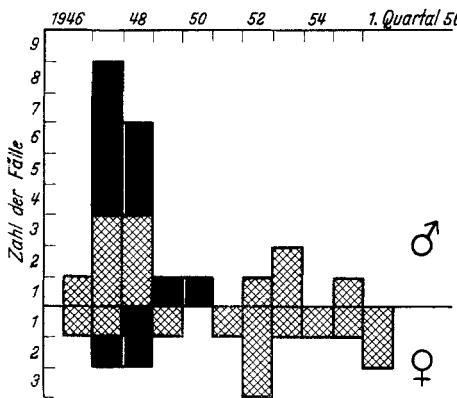


Abb. 1. Übersicht des jährlichen Anfalles, des Geschlechtes und der Epidemiologie der beobachteten Fälle von Leberdystrophie. ■ Hepatitis bei antiluischer Behandlung, ▨ sonstige Hepatitisfälle

* Für die Überlassung der Sektionschnitte und Sektionsprotokolle sowie für die Erlaubnis zur Vornahme postmortaler Leberpunktionen sind wir Herrn Prof. Dr. H. CHLARI, Vorstand des Pathologisch-anatomischen Instituts der Universität Wien, zu besonderem Dank verpflichtet.

Tabelle 1. Verteilung der histologisch untersuchten Fälle von Leberdystrophie nach Geschlecht, Alter und Ätiologie

	Männer			Frauen		
	Zahl	Alter Jahre	Durch- schnitt Jahre	Zahl	Alter Jahre	Durch- schnitt Jahre
Hepatitis bei antiluischer Behandlung	11	15—55	39,3	4	21—58	38,4
Sonstige Hepatitisfälle	10	26—76	50,4	11	20—72	52,9
Summe	21	15—76	44,8	15	20—72	49,1

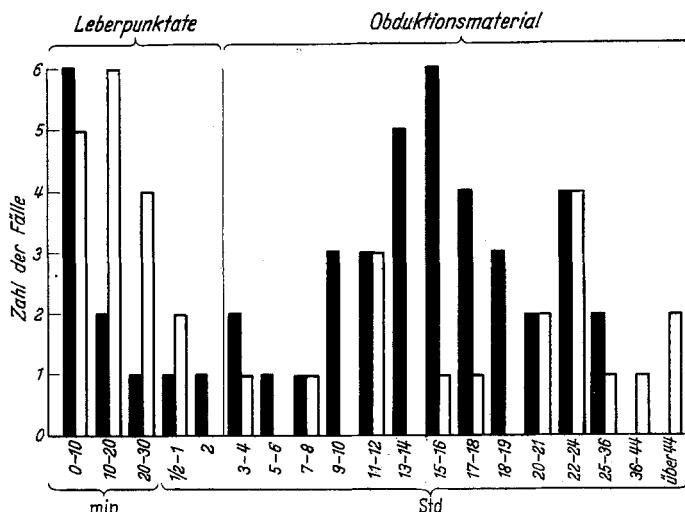
Abb. 2. Intervall zwischen Eintritt des Todes und Entnahme des Lebermaterials.
■ Leberdystrophien, □ Kontrollfälle

Tabelle 2. Aufgliederung nach den verschiedenen Verlaufstypen (Gelbsuchtdauer)

Verlaufstyp	Zahl	Gelbsuchtdauer	Durchschnitt
Fulminant (0—10 Tage)	9	2—8 Tage	5,2 Tage
Akut (11—20 Tage)	9	12—18 Tage	14,3 Tage
Subakut (21 Tage—3 Monate)	15	21—69 Tage	38,0 Tage
Chronisch (länger als 3 Monate)	3	5—6,5 Monate	6 Monate

chronischer Leberdystrophie (Krankheitsdauer $6\frac{1}{2}$ Monate) ging dem Koma eine schwere Blutung aus Oesophagusvaricen voraus.

Die Intervalle zwischen dem Eintritt des Todes und der Durchführung der Leberpunktion bzw. der Obduktion sind aus Abb. 2 ersichtlich. Sie betrugen 5 min bis 2 Std bei den Leberpunktaten, 3—36 Std bei den Obduktionen. Als Kontrollen dienten 17 Fälle, die an keiner Leberdystrophie gelitten hatten, deren terminale Erkrankung aber ebenfalls mit Gelbsucht einhergegangen war (Cirrhosen, Verschlußikterus infolge maligner Tumoren, eitrige Cholangitiden usw.). Von allen Kontrollen lagen sowohl postmortale Leberpunktate als auch Obduktionsschnitte

vor. Die Leberpunktate waren 5—40 min, die Obduktionsschnitte 4—46 Std nach dem Tode gewonnen worden.

Leberpunktate und Obduktionsmaterial wurden in 5%iger Formollösung oder auch in Carnoyscher Flüssigkeit fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und nach MALLORY gefärbt. Von den Carnoy-Präparaten wurden außerdem Glykogenfärbungen nach BEST angestellt.

Ergebnis

1. Das histologische Bild der Leberdystrophie im Zeitpunkt des Todes. Will man vitale von postmortalen Leberveränderungen abgrenzen, muß vor allem das histologische Bild festgelegt werden, wie es im Zeitpunkt des Todes vorliegt. Diese Forderung läßt sich mit Hilfe von Leberpunktationen erfüllen, die unmittelbar nach dem Tode durchgeführt werden.

In den wesentlichen Punkten ist das histologische Bild der Leberdystrophie von dem der gewöhnlich verlaufenden Virushepatitis nicht qualitativ, sondern nur quantitativ verschieden. Die quantitativen Unterschiede beziehen sich zur Hauptsache auf die Parenchymveränderungen: Während sich bei der Mehrzahl der gewöhnlichen Fälle von Virushepatitis nur Nekrosen von einzelnen Leberzellen oder kleinen Leberzellgruppen finden (Flecknekrosen), die am dichtesten in den Läppchenzentren auftreten, sind *zentrale* und *massive Nekrosen*, in geringerem Umfange auch läppchenperipherie Nekrosen der vorherrschende Befund im histologischen Bild der malignen Verlaufsform. Die Unregelmäßigkeit in der Verteilung dieser Nekrosen ist sehr charakteristisch: An einer Stelle sind nur begrenzte zentrale Nekrosen anzutreffen, so daß das Läppchengefüge gewahrt geblieben ist, an anderer Stelle sind die zentralen Nekrosen ausgedehnt und konfluierend, so daß nur mehr verschieden große Parenchyminseln in der Läppchenperipherie erhalten sind, und wieder andernorts sind massive Nekrosen ganzer Läppchengruppen zu beobachten^{29, 31}. Wo die Läppchenstruktur durch die Nekrose zerstört ist, tritt meist ein Kollaps der vom Epithel entblößten Sinusoide ein. Das enge Aneinanderliegen der kollabierten Gitterfaser schlüche kann auch bei ganz frischen Fällen Narbenzüge oder Narbenfelder vortäuschen. Trotz des ausgedehnten Parenchymzerfalles finden sich nur spärlich abgestorbene Leberzellen, die zu kernlosen Schollen umgewandelt sind, und freier Zelldetritus. Innerhalb histiocytärer Elemente sind dagegen reichlich phagocytierte Zellbestandteile (Zelltrümmer, Pigmentkörper usw.) zu beobachten. Die erhaltenen Leberzellen sind in einem auffallend guten Zustand, wenn man von den degenerierten, den Nekrosezonen benachbarten Elementen absieht.

Die degenerierten Leberzellen weisen entweder die für die Virushepatitis sehr charakteristische Aufblähung von Zellkern und Zelleib^{30, 32} oder eine eosinophile Degeneration, selten auch eine blasige Entartung auf. Die Kerne können alle Grade der Karyolyse oder Pyknose, gelegentlich auch Karyorhexis zeigen. Häufig sind solche Leberzellen abgerundet, unscharf konturiert und von den Nachbarzellen dissoziiert. Kleine Gruppen derartig geschädigter Elemente sieht man sehr selten auch innerhalb größerer Parenchymkomplexe. Eine weitere Ausdehnung solcher Nekrobiosen auf größere Leberzellareale oder gar ein Befallensein aller erhaltenen Leberzellen haben wir in unserem Biopsiematerial nie beobachtet.

Leberzellmitosen finden sich manchmal, besonders an Nekroserändern, sind aber bedeutend seltener zu beobachten als im Frühstadium der gewöhnlich verlaufenden Virushepatitis. Die roten Körperchen (von cellulärem und intraplasmatischem Typ) sind bei den malignen Verlaufsformen nicht häufiger zu finden als bei der benignen, was gegen die öfters geäußerte Auffassung spricht, es handle sich bei ihnen um gewöhnliche Degenerationsprodukte³². Dunkle Leberzellen

sind in den akuten Stadien der Leberdystrophie kaum zu beobachten, können aber im subakuten und chronischen sehr reichlich in Erscheinung treten (Abb. 3).

Aus dem Rahmen der gewöhnlich verlaufenden Virushepatitis fallen vielfach vergrößerte und schwerst feintropfig verfettete Leberzellen (Korzbzellen nach KLEBS) sowie vielkernige Riesenzellen, die offenbar eine Folge von Kernteilungen bei ausbleibender Zellteilung sind. Beide Veränderungen sind vorwiegend in den Läppchenzentren oder an den Nekroserändern anzutreffen.

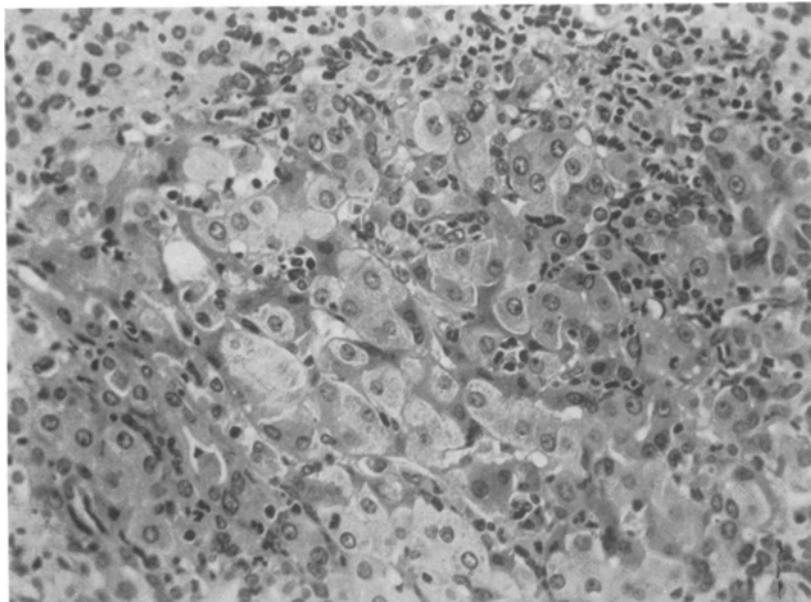


Abb. 3. Leberdystrophie (rezidivierende Hepatitis epidemica). 51jähr. Frau, Gelbsuchtdauer 69 Tage. Zahlreiche dunkle Leberzellen in einer Parenchyminsel. Dichte entzündliche Infiltration. Leberpunktat, 30 min nach dem Tode entnommen.
Hämatoxylin-Eosin, 275:1

Das Reticuloendothel und die Periportalfelder verhalten sich bei der malignen Verlaufsform der Virushepatitis ähnlich wie bei der benignen — ein wesentliches Argument für das Prinzip der epithelialen Veränderungen.

Eine gewisse Differenz besteht dann, wenn man Leberpunktate von Leberdystrophien vergleicht, die *vor Eintritt des tiefen Komas und unmittelbar nach dem Tode* gewonnen wurden. Während vor Eintritt des *Komas* die Basalmembran der Sinusoide den Leberzellplatten im allgemeinen unmittelbar anliegt und sich meist nur dort von ihnen entfernt, wo eine Verkleinerung zugrunde gehender Leberzellen stattfindet, fand sich in 75% unserer postmortalen Leberpunktate von Leberdystrophien eine mäßige bis deutliche Eröffnung der Disse'schen Spalten, wobei der entstandene Raum häufig von krümeligen Eiweißniederschlägen, gelegentlich auch von Erythrocyten erfüllt war. Dieser Befund war auch in den postmortalen Leberpunktaten von 62% unserer Kontrollfälle zu erheben. Regelmäßig und besonders stark ausgeprägt findet er sich nach Schlafmittelvergiftungen (Abb. 4).

In ausgedehnten Leberbezirken kann ferner bei postmortalen Leberpunktaten eine Wandhyperchromatose der Leberzellkerne beobachtet werden, manchmal auch eine Fältelung ihrer Membran. Vereinzelt kommen Vacuolen im Protoplasma

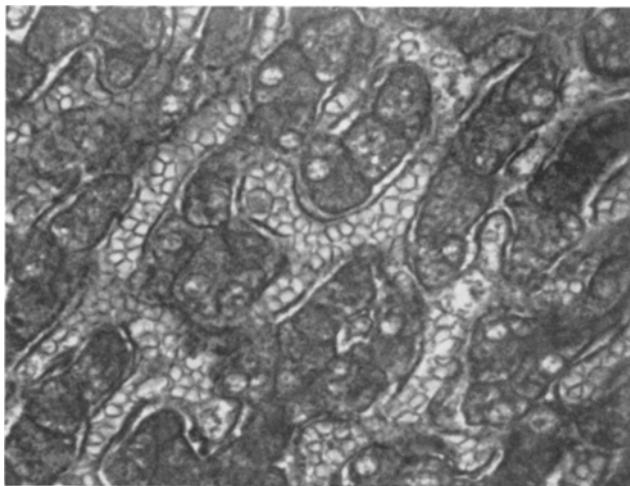


Abb. 4. Breite Eröffnung der Disse'schen Räume bei (anikterischer) Luminalvergiftung. Leberpunktat, 10 min nach dem Tode entnommen. Hämatoxylin-Eosin, 500:1

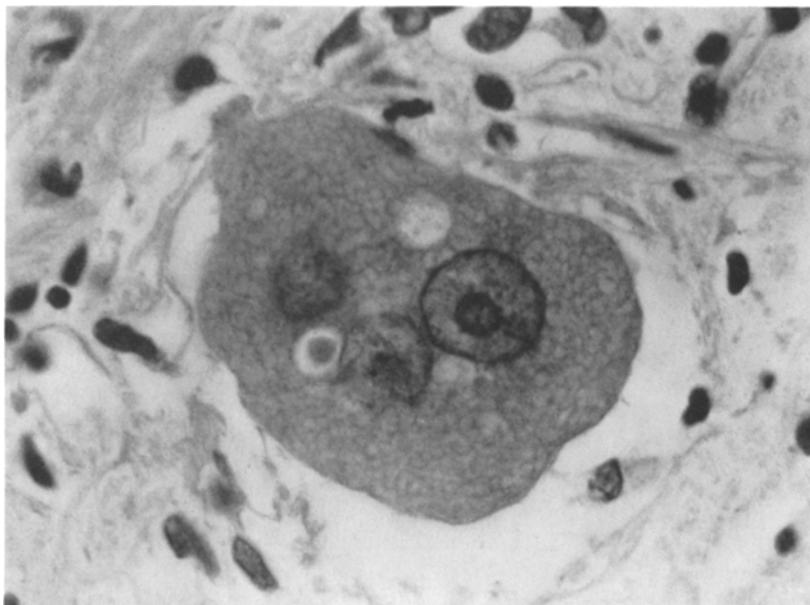


Abb. 5. Leberdystrophie (Hepatitis bei antiluischer Behandlung). 55jähr. Mann, Gelbsuchtsdauer 21 Tage. Dreikernige Leberzelle mit feinwabigem Cytoplasma und Vacuolen, von denen einer ein Mallory-Körperchen enthält. Leberpunktat, 2 Std nach dem Tode entnommen. Hämatoxylin-Eosin, 1200:1

von Leberzellen zur Beobachtung, die kleine eosinophile Körner beherbergen können (Abb. 5), wie sie von ALTMANN¹ nach Unterdruckexperimenten an der Katze eingehend beschrieben wurden.

2. Postmortale Veränderungen. In den ersten Stunden nach dem Tode sind die histologischen Verhältnisse wenig verändert. Vielleicht nimmt die Kernwand-

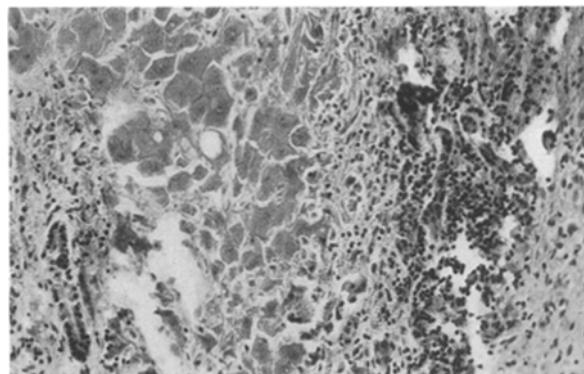
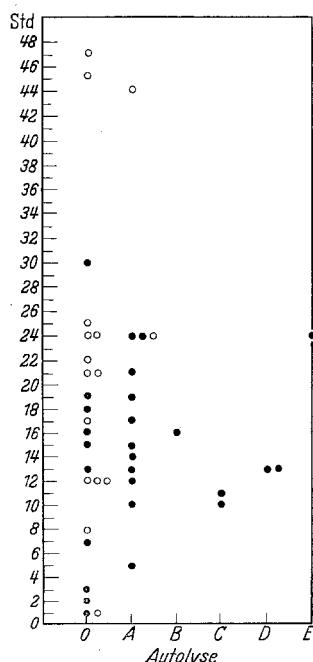


Abb. 6. Leberdystrophie (Hepatitis epidemica). 33jähr. Frau, Gelbsuchtsdauer 33 Tage. Fortgeschrittene bis komplettte Chromatolyse im Parenchym bei erhaltener Kernfärbung der mesenchymalen und epithelialen Elemente in den Periportalfeldern. Leberstück durch Sektion, 24 Std nach dem Tode entnommen, Hämatoxylin-Eosin, 275:1



hyperchromatose noch zu und wird die Fältelung der Kernmembran ausgeprägter. Oft erhalten die Zellen ein feinwabiges Aussehen (Abb. 5). Dann beginnen die Zellkerne mehr und mehr abzublassen. Sie verdämmern, indem sie die Färbung des umgebenden Protoplasmas annehmen. Die Chromatolyse macht die Leberzelle zu einer kernlosen Scholle, die durch die Fällung der protoplasmatischen Eiweißkörper ein grob eosinophil gekörntes Aussehen erhält. Die frühere Stelle des Zellkernes ist manchmal noch an einem helleren Hof zu erkennen. Mit der Schollenbildung tritt eine Verkleinerung der Elemente ein, ihre Grenzen werden unscharf, die Kanten runden sich ab, wodurch der ehemalige Zellverband gelöst wird.

Abb. 7. Beziehung zwischen dem Grade der postmortalen Autolyse und dem postmortalen Intervall bis zur Entnahme des Lebergewebes bei Leberdystrophien (●) und Kontrollfällen (○). Keine (0), beginnende (A) und allgemeine (B) Chromatolyse in den Leberzellen. Chromatolyse in den Kupfferschen Sternzellen (C). Beginnende (D) und allgemeine (E) Chromatolyse der Zellkerne in den Periportalfeldern. Die postmortalen Leberveränderungen sind bei den Dystrophien trotz kürzerer Intervalle wesentlich schwerer als bei den Kontrollfällen

Während Fetttröpfchen noch lange sichtbar bleiben, nimmt die Nachweisbarkeit des Glykogens rasch ab. Schließlich findet der postmortale Zerstörungsprozeß mit einem krümeligen Zerfall der Schollen seinen Abschluß.

Nach den Leberzellen kommt es auch in den Kupfferschen Sternzellen zur Chromatolyse, später auch in den Leukocyten, die in den Sinusoiden liegen. Im Gegensatz zu den Parenchymbezirken bleiben die Zellkerne in den Periportal-feldern noch längere Zeit gut farbbar, und zwar sowohl in den Epithelien der Gallengänge als auch in den ortständigen mesenchymalen Elementen und den infiltrierenden Entzündungszellen (Abb. 6). Schließlich geht die Kernfärbbarkeit auch in diesen Zellen verloren, und der gesamte Leberschnitt nimmt in der Hämatoxylin-Eosinfärbung einen gleichmäßig rosa bis roten Farbton an.

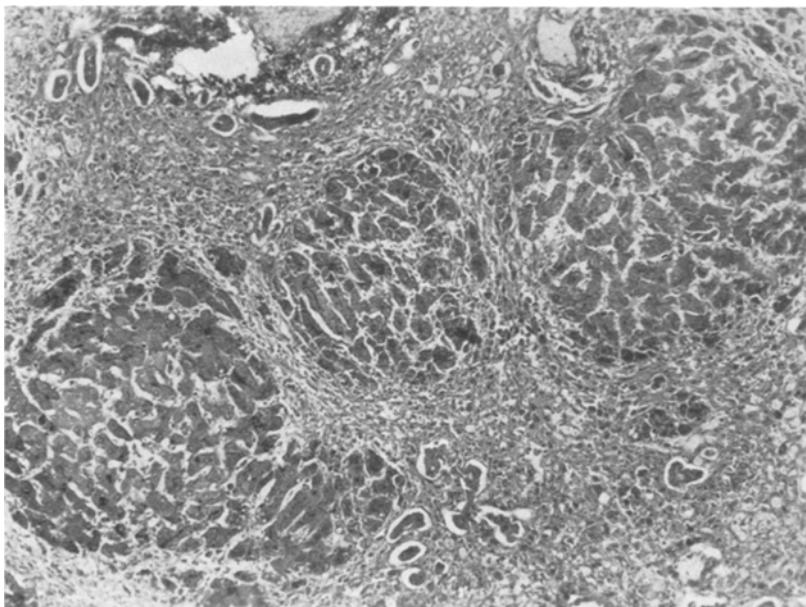


Abb. 8. Leberdystrophie (Hepatitis epidemica). 65jähr. Mann, Gelbsuchtsdauer 14 Tage. Abrundung der Leberzellinseln mit lamellärer Schichtung der umgebenden Faserstrukturen als Ausdruck der konzentrischen regenerativen Hyperplasie des Parenchyms. Leberstück durch Sektion, 24 Std nach dem Tode entnommen. Mallory-Färbung, 70:1

Der *zeitmäßige Ablauf* der autolytischen Veränderungen bei Leberdystrophie läßt sich nach unserem Material folgendermaßen skizzieren: Eine Chromatolyse innerhalb von Leberzellverbänden war frühestens 5 Std postmortal zu beobachten, und zwar vorwiegend im Zentrum erhaltener Parenchymkomplexe sowie — weniger deutlich — an den Rändern der Nekrosezonen. In einem Falle war schon nach 10 Std das gesamte Parenchym schollig umgewandelt und hatten sowohl die Kupfferschen Sternzellen als auch die Leukocyten in den Sinusoiden ihre Kernfärbbarkeit verloren. 13 Std nach dem Tode verloren auch Kerne in den Periportal-feldern ihre Affinität zu basischen Farbstoffen, und zwar zuerst diejenigen, die dem Parenchym am nächsten gelegen waren. Der chromatolytische Prozeß war frühestens 24 Std nach dem Tode abgeschlossen, d.h. daß zu diesem Zeitpunkt im gesamten Leberschnitt keine Zellkerne mehr zur Darstellung kamen. Die längste postmortale Zeitspanne, in der jede Chromatolyse vermißt wurde, betrug 30 Std.

Beim Vergleich der Fälle von Leberdystrophie mit den entsprechenden Kontrollen (Cirrhosen mit terminalem Ikterus, Verschlußikterus verschiedener Genese) fand sich ein deutlicher Unterschied (Abb. 7). Eine schollige Umwandlung von

Leberzellverbänden konnten wir bei den Kontrollen frühestens nach 24 Std beobachten. Auch hier waren zuerst die zentral gelegenen Leberzellen (um die Zentralvenen oder im Zentrum der Pseudolobuli) betroffen. Eine komplette Chromatolyse aller Leberzellen war in keinem Falle feststellbar, die Zellkerne der mesenchymalen Elemente und Gallengänge kamen überall gut zur Darstellung. In 2 Fällen, bei denen das Sektionsmaterial 45 bzw. $46\frac{1}{2}$ Std nach dem Tode entnommen worden war, schienen sämtliche Leberzellen noch gut erhalten.

3. *Beziehungen zwischen der Gelbsuchtdauer und dem histologischen Bild der Leberdystrophie.* Regeneratorische Veränderungen fehlten nur bei zwei *fulminant* verlaufenden Fällen vollständig, während 6 Fälle spärlich bis sehr reichlich sog. Gallengangsregenerate aufwiesen. Besonders reichlich entwickelt waren sie bei einem Patienten mit nur 2tägiger Gelbsuchtdauer. Bei den *akuten* Fällen waren sog. Gallengangsregenerate stets reichlich nachzuweisen, während regeneratorische Veränderungen am Leberparenchym nur bei 2 Fällen zu beobachten waren, bei einem Fall von nur 14tägiger Gelbsuchtdauer allerdings in sehr deutlicher Weise (Abb. 8). Nach dem 20. Gelbsuchtstag waren neben den sog. Gallengangsregeneraten meist auch deutliche Zeichen einer Parenchymregeneration in Form einer Abrundung und einer konzentrischen Hyperplasie der erhalten gebliebenen Leberzellinseln zu beobachten, welche an der zirkulären Lagerung des umgebenden kollabierten Gitterfasergerüstes zu erkennen war. Vier *subakute* Fälle ließen eine Parenchymregeneration vermissen, darunter ein Fall mit einer Gelbsuchtdauer von 30 Tagen.

Diskussion

Die vorstehend geschilderten Befunde, die sich auf vitale und postmortale Leberpunktionen sowie Obduktionsmaterial stützen, lassen erkennen, daß sich das histologische Leberbild, das uns aus Obduktionsschnitten von Leberdystrophien bekannt ist, aus verschiedenen, zeitlich aufeinanderfolgenden Komponenten zusammensetzt.

1. Bei den *vitalen* Veränderungen muß ein präagonales und agonales Geschehen auseinandergehalten werden. Grundsätzlich ist die (vitale) Parenchymnekrose durch die rasche Eliminierung der Zerfallsprodukte charakterisiert. Auch bei ausgedehnten Nekrosen findet sich nur spärlich freier Zelldetritus.

a) Die *präagonalen* Veränderungen sind mehr oder weniger spezifisch und richten sich nach der Krankheitsursache. In der bei weitem überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Veränderungen der malignen Virushepatitis. Zwischen der benignen und malignen Verlaufsform besteht nur ein gradueller Unterschied, der sich im wesentlichen im Umfang des Parenchymuntergangs ausdrückt und nicht unbedingt am klinischen Verlauf erkennbar sein muß³¹. Entgegen älterer Ansichten⁸ gehören ausgedehnte oder auch nur nennenswerte Eröffnungen der Disse'schen Räume nicht zum präagonalen Bild der Leberdystrophie. Ein Sichtbarwerden dieser Spalträume findet man im allgemeinen nur dort, wo sich schrumpfende oder zerfallende Leberzellen von der Basalmembran der Sinusoide zurückziehen.

b) Die *agonalen* Veränderungen sind unspezifisch und finden sich bei allen Fällen mit langdauernder Agonie, bei Leberdystrophie ebenso

wie bei Cirrhosen oder beispielweise nach Schlafmittelvergiftungen. Sie sind offenkundig eine Folge des terminalen Daniederliegens des Kreislaufes und der daraus resultierenden Anoxie. Die auffallendste Veränderung betrifft die Sinusoide, die häufig, auch in intakten Leberabschnitten, von den Leberzellplatten abgehoben sind. In den entstehenden Spalträumen finden sich Eiweißniederschläge, oft auch Erythrocyten. Nicht selten sind regressive Veränderungen an den Leberzellkernen zu beobachten: Kernwandhyperchromatose und eine Fältelung der Kernmembran, gelegentlich auch Vacuolenbildungen im Protoplasma.

POPPER²³ hat die Auflösung des Leberzellplattenverbandes durch Dissoziation als häufigen Befund bei lang dauernder Agonie beschrieben. In unseren postmortalen Leberpunktaten von Leberdystrophien wie von Kontrollfällen konnten wir eine Dissoziation nur selten und stets nur in der Nachbarschaft von Nekrosen oder im Zentrum von Parenchymkomplexen finden. Im Obduktionsmaterial derselben Fälle waren dagegen öfters ausgedehnte Dissoziationen zu sehen und konnten damit eindeutig als postmortale Veränderung bewertet werden.

Dabei ist von den vereinzelten Fällen abzusehen, bei denen die Dissoziation eine Schrumpfungsfolge durch den Fixierungsvorgang war. Dieses Artefakt lässt sich durch den markanten Kontur und die scharfen Ecken der dissozierten Leberzellen leicht als solches erkennen.

2. Das vitale histologische Bild der Leberdystrophie bleibt auch nach dem Tode eine variable, aber begrenzte Zeit erhalten. Dann aber setzt fast explosionsartig die *postmortale* Autolyse des Lebergewebes ein. Sie betrifft zuerst nur die Leberzellen, breitet sich vom Zentrum der Parenchymkomplexe gegen die Peripherie aus und erfasst später auch die Kupfferschen Sternzellen, die intravasalen Leukocyten und die Elemente der Periportalfelder. Die postmortale Autolyse der Leberzellen findet ihre Parallele in der karyolytischen Nekrobiose. Gegenüber dem vitalen imponiert der postmortale Zelluntergang aber durch seinen Umfang und sein Tempo und rein optisch vor allem auch dadurch, daß das Zerfallsmaterial nun an Ort und Stelle liegenbleibt.

Obwohl auch unsere Kontrollen einen terminalen Ikterus aufgewiesen hatten und nach lang dauernder Agonie gestorben waren, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Fällen und denen von Leberdystrophie: Nach Leberdystrophien beginnt die Desintegration der zelligen Elemente der Leber bedeutend früher, ihr Ablauf ist ein rascherer und umfassender (Abb. 7). Bei den üblichen Färbemethoden zeigt sich dieser Vorgang früher und deutlicher am Zellkern als am Zelleib.

MINKOWSKI^{20, 21} und HERXHEIMER¹³ haben die Ansicht vertreten, daß Karyolyse und scholliger Parenchymzerfall *intravital* durch Fermente

ausgelöst würden, die bei der Leberzellnekrose in Freiheit gesetzt worden wären. Durch die Leberpunktion konnte diese Vorstellung insoferne als unrichtig erkannt werden, als die Autolyse nicht intravital eintritt. Dieser Vorgang muß in die postmortale Periode zurückverlegt werden. Eine Klärung bedarf noch die Frage, warum zwischen Leberdystrophie und anderen, mit Gelbsucht und lang dauernder Agonie einhergehenden Krankheiten eine so auffällige Diskrepanz im Einsetzen und Ausmaß der Autolyse besteht.

Hierzu bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten. Einerseits wäre es denkbar, daß die bei der Leberzellnekrose freigesetzten proteolytischen Fermente zwar während des Lebens inaktiviert werden, daß diese Inaktivierung aber im Zeitpunkt des Todes ausbleibt, wodurch die erhalten gebliebenen Leberzellen angegriffen werden können. Hier müßte vor allem an die Kathepsine gedacht werden, die im Frühstadium der Nekrose auftreten und nur im sauren Milieu wirksam sind²². Die variable, stets aber relativ lange Latenzzeit zwischen Eintritt des Todes und Einsetzen der autolytischen Veränderungen gibt jedoch einer solchen Annahme keine Wahrscheinlichkeit.

Andererseits könnten schwer degenerierte Leberzellen nach dem Tode früher zerfallen als intakte und damit die proteolytischen Fermente liefern, die den Zerfallsprozeß in Gang setzen. Hierfür spricht die Tatsache, daß die Autolyse immer in den Läppchenzentren bzw. in den Gebieten beginnt, die Nekrosezonen benachbart sind, also Abschnitten, die schon während des Lebens die schwersten degenerativen Veränderungen aufweisen. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Autolyse wäre dann durch den Zeitraum bestimmt, den die proteolytischen Fermente in den zerfallenden, intravital degenerierten Leberzellen zu ihrer Bildung benötigen.

Diese Fermente dürften wenigstens anfänglich nur in den Leberzellen gebildet werden. Daß die Chromatolyse der Kupfferschen Sternzellen relativ bald nach derjenigen der Leberzellen einsetzt, spricht nicht gegen diese Auffassung. Beim Fortschreiten des Prozesses dürfte es sich nämlich strenggenommen nicht mehr um eine reine Autolyse, sondern im gewissen Sinne auch um eine Heterolyse handeln, die durch das Diffundieren freigesetzter Fermente in die Umgebung hervorgerufen wird. Die Kupfferschen Sternzellen folgen den Leberzellen durch ihre enge Nachbarschaft zuerst, und auch bei den viel später ergriffenen Periportalfeldern sind es immer die parenchymnahen Elemente, welche die ersten chromatolytischen Veränderungen aufweisen.

Die Autolyse der Leber wird sicher auch von äußeren Faktoren beeinflußt. Unter ihnen spielt die Außentemperatur eine bedeutsame Rolle. Ein wesentlicher Einfluß dieses Faktors auf unser Material ist nicht anzunehmen, da nach den hier geübten Gepflogenheiten die Leichen 3 Std nach dem Tode bei Zimmertemperatur

in der Klinik belassen und dann in das Pathologisch-anatomische Institut gebracht werden, wo sie bis zur Sektion im Kührraum aufbewahrt werden. Dementsprechend fand sich bei unseren Fällen keine Korrelation zwischen der Jahreszeit und der jeweiligen Latenzzeit bis zum Auftreten der autolytischen Veränderungen.

Die heute allgemein übliche *Einteilung* der Leberdystrophie nach der Krankheitsdauer, vom Einsetzen der Gelbsucht an gerechnet, in fulminante (perakute), akute und subakute Fälle^{19,36} will und kann nicht mehr als eine grobe Klassifizierung des Krankheitsverlaufes bieten. Daß mit ihr keine scharfe Trennung durchgeführt werden kann, ergibt sich allein schon aus der altbekannten Tatsache, daß die Gelbsucht sogar bei der Leberdystrophie völlig fehlen kann²⁰. Wie aber die Tabelle 3 zeigt, besteht zwischen klinischer Verlaufsform und histologischem Bild eine lose Übereinstimmung, welche die Berechtigung dieses Einteilungsprinzips unterstreicht.

Tabelle 3. *Beziehung der Verlaufstypen zu bestimmten histologischen Veränderungen bei 32 Fällen von Leberdystrophie*

Verlaufsform	Anzahl	Histologischer Befund		
		keine Regeneration	sogenannte Gallengangsregenerate	Parenchymregeneration
Fulminant	8	2	6	—
Akut	10	—	10	2
Subakut und chronisch .	14	—	14	10
Summe	32	2	30	12

Die fettgedruckten Ziffern beziehen sich auf histologische Befunde, die für die betreffende Verlaufsform als charakteristisch angesehen werden.

Fulminante Fälle können mit Hilfe der sog. Gallengangsregenerate nur insoferne von den akuten Fällen unterschieden werden, als ihr Fehlen mit einiger Sicherheit für eine sehr kurze Krankheitsdauer spricht. Im allgemeinen finden sie sich aber sowohl bei den fulminanten als auch bei den akuten Fällen. Besser lassen sich akute und subakute Fälle histologisch trennen, da hier die Abwesenheit bzw. das Vorhandensein einer Leberzellregeneration (Abrundung oder konzentrische Vergrößerung der erhalten gebliebenen Leberzellinseln) zwar ebenfalls keine sichere, aber doch eine einigermaßen brauchbare Unterscheidungsmöglichkeit gibt.

Zusammenfassung

1. Bei 11 Fällen von Leberdystrophie wurden Leberpunktate 5 min bis 2 Std nach dem Tode entnommen und ihre histologischen Veränderungen mit Sektionsmaterial derselben Fälle und 25 weiterer Fälle verglichen. Zur Kontrolle dienten postmortale Leberpunktate und

Obduktionsschnitte von 17 Patienten, die an einer mit Gelbsucht einhergehenden Leberkrankheit, aber keiner Leberdystrophie gestorben waren.

2. Das im Sektionsmaterial aufscheinende histologische Bild der Leberdystrophie ist das Ergebnis aus drei aufeinanderfolgenden, nach Ursache und Wirkung verschiedenen Prozessen: Die *präagonalen* Veränderungen bieten bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Bild der Virushepatitis, vom gewöhnlichen Befund im wesentlichen nur durch das größere Ausmaß der Parenchymnekrosen unterschieden. Die *agonale* Anoxie führt häufig zu einer Eröffnung der Disse'schen Räume, gelegentlich zur Wandhyperchromatose und Membranfältelung der Leberzellerne sowie zur Vacuolenbildung im Protoplasma. Die Dissoziation und die Bildung von kernlosen Leberzellschollen bzw. zelligem Detritus sind fast ausschließlich eine Folge der *postmortalen* Autolyse. Die Produkte des intravitalen Parenchymzerfalls werden zu rasch eliminiert, um nach dem Tode noch wesentlich in Erscheinung zu treten.

3. Nach Leberdystrophie setzt die postmortale Autolyse früher ein und verläuft rascher als bei anderen Krankheiten. Es wird vermutet, daß diese Eigentümlichkeit durch den beschleunigten Zerfall der degenerierten Leberzellen bewirkt wird.

4. Die Krankheitsdauer (und damit die Stadieneinteilung der Leberdystrophie) läßt sich aus dem histologischen Bild mit einiger Wahrscheinlichkeit abschätzen. Dabei ist das Einsetzen der parenchymatösen Regeneration ein verlässlicheres Zeichen als das Auftreten sog. Gallengangsregenerate.

Literatur

- ¹ ALTMANN, H. W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen. Frankf. Z. Path. **60**, 376 (1949). —
- ² ALTMANN, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 419. Berlin: Springer 1955. — ³ BEEK, C. VAN, u. A. J. CH. HAEX: Het aandeel der postmortale autolyse in de necrose van het lever parenchym bij subacute leveratrophie. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **87**, 1169 (1943). — ⁴ BENDA, L., E. RISSEL u. H. THALER: Über die Hepatitis bei Lues und antiluischer Behandlung und ihre Folgekrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 477 (1950). — ⁵ BÜCHNER, F.: Die Pathologie der unkomplizierten reversiblen Virushepatitis. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **16**, 322 (1953). — ⁶ BUDD, G.: Diseases of the liver. Philadelphia: Blanchard and Lea 1857. — ⁷ COCKAYNE, E. A.: Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. Quart. J. Med. **6**, 1 (1912/13). — ⁸ EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — ⁹ FLESSINGER, N.: La cellule hépatique particulièrement chez les mammifères et chez l'homme. Rev. gén. Histol. **4**, 387 (1911). — ¹⁰ FRAENKEL, E.: Bemerkungen über akute gelbe Leberatrophie. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 225. — ¹¹ GLOGGENGIESSE, W.: Experimentell-histologische und systematische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber, nebst Beiträgen experimenteller Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe. Virchows Arch.

- 312, 64 (1944). — ¹² HANSER, R.: Atrophie, Nekrose, Ablagerungen und Speicherungen (sog. Degenerationen). In: Handbuch der spezifischen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. V/1, S. 132. Berlin: Springer 1930. — ¹³ HERXHEIMER, G.: Über die akute gelbe Leberatrophie. Klin. Wschr. 1922, 1441. — ¹⁴ JERSILD, M.: Infectious hepatitis with subacute atrophy of the liver. An epidemic in woman after the menopause. New England J. Med. 237, 8, (1947). — ¹⁵ JONES, CH. M., and G. R. MINOT: Infectious (catarrhal) jaundice. An attempt to establish a clinical entity. Boston Med. J. 189, 531 (1923). — ¹⁶ KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 712. Berlin: Vereinigung wissensch. Verlage 1922. — ¹⁷ KETTLER, L. H.: Parenchymschädigungen der Leber. Erg. Path. 37, 1 (1954). — ¹⁸ LINDSTEDT, F.: Beitrag zur Kenntnis des Icterus catarrhalis mit besonderer Rücksicht auf die Inkubationszeit und dessen epidemischen Formen. Ark. inre Med. 51, 583 (1919). — ¹⁹ LUCKÉ, B., and T. MALLORY: The fulminant form of epidemic hepatitis. Amer. J. Path. 22, 867 (1946). — ²⁰ MINKOWSKI, O.: Icterus und Leberinsuffizienz. In: Die Deutsche Klinik, Bd. V, S. 651. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1905. — ²¹ MINKOWSKI, O.: Die nosologische Stellung der akuten gelben Leberatrophie. Med. Klin. 1921, 503. — ²² MÜLLER, E.: Der Zelltod. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 613. Berlin: Springer 1955. — ²³ POPPER, H.: Significance of agonal changes in the human liver. Arch. of Path. 46, 132 (1948). — ²⁴ RISSEL, E., u. F. WEWALKA: Zur Frage des Icterus bei der antiluetischen Behandlung. Wien. klin. Wschr. 1952, 138. — ²⁵ ROKITANSKY, C.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 3, S. 313. 1842. — ²⁶ SIEGMUND, H.: Veränderungen bei Icterus epidemicus. Virchows Arch. 311, 180 (1944). — ²⁷ SNAVELY, J. R.: Fatal hepatitis. Amer. J. Med. Sci. 219, 89 (1950). — ²⁸ STOKES, J. F., and A. A. MILLER: An outbreak of severe infective hepatitis in Burma. Quart. J. Med. 16, 211 (1947). — ²⁹ THALER, H.: Über die formale Pathogenese der posthepatitischen Lebercirrhose. Beitr. path. Anat. 112, 173 (1952). — ³⁰ THALER, H.: Zur Histologie der Virushepatitis. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 16, 129 (1953). — ³¹ THALER, H.: Über atypische Verlaufsformen der Virushepatitis. Acta hepatol. 3, 229 (1955). — ³² THALER, H.: Über die Histologie und den pathomorphologischen Ablauf der Virushepatitis. Acta hepatol. 4, 1 (1955). — ³³ UMBER, F.: Zur akuten Leberatrophie. Berl. klin. Wschr. 1920, 125, 225. — ³⁴ VERSÉ: Zur akuten Leberatrophie. Berl. klin. Wschr. 1920, 127. — ³⁵ WEINBREN, K.: The pathology of hepatitis. J. of Path. 64, 395 (1952). — ³⁶ WERTHEMANN, A.: Pathologie der subakuten und chronischen Hepatitis mit Einschluß der endemischen malignen Hepatitis. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 16, 334 (1953). —

Anschrift der Verfasser:

I. Med. Univ.-Klinik, Wien IX (Österreich), Lazarettgasse 14