

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. BREDT)

Zur Pathogenese seltener Blutungen bei Lebereirrhosen mit Pseudolobulus-Nekrosen*

Von

R. BÄSSLER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Dezember 1960)

I. Einleitung

Bei Lebereirrhosen werden Einzelzellnekrosen und kleine Gruppennekrosen immer wieder beobachtet, die in der Regel Ausdruck eines progredienten Leberumbaus sind.

Dagegen gelten umfangreiche hämorrhagische Massennekrosen mit vollständiger oder partieller Einschmelzung der Pseudolobuli nach den Angaben des Schrifttums [ROESSLE (1) 1930, KETTLER (1) 1958] als ungeklärte Seltenheiten, zumal, wenn es im Einzelfall durch morphologische und klinische Untersuchungen gelungen ist, das Vorliegen einer akuten rezidivierenden Leberdystrophie oder obturierender Erkrankungen der extra- und intrahepatischen Arterien und Venen als Ursache jener Blutungen auszuschließen.

Hämorrhagische Lebernekrosen sind seit den Beobachtungen von HEINRICHS DORFF (1, 2) nach Salvarsan-Schädigung der Leber als „zentrale hämorrhagische Läppchennekrose“, ein zweites Mal von MITTASCH bei chronischer Endokarditis und im neuen Schrifttum von WOLLING, BAGGENSTOSS und WEIR als Übersicht unter verschiedenen ätiologischen Bedingungen dargestellt worden. Hiernach komme bei obturierenden Gefäßerkrankungen der Leber der anämische Typ der Nekrose häufiger und der rote bzw. der Mischtyp seltener vor. Diese Feststellungen bestätigend, sind die Untersuchungen von BRUNSON, ECKMAN und CAMPBELL zu nennen, die in 62 Fällen konfluierende ischämische (in 48%) und hämorrhagische (in 29%) subcapsuläre Lebernekrosen fanden und kausale Beziehungen zu den im Schockzustand verwendeten Sympathico-Mimetica als vasopressorischen Effekt vermuten. — Damit läßt sich an den hier aufgeführten Darstellungen wie auch anhand der zahlreichen experimentellen Ergebnisse (BLOCH, KNISELY, LOEFFLER und NORDMANN) zeigen, daß die terminale Strombahn der Leber unter pathogenetischen Bedingungen unterschiedlich zu reagieren vermag, wobei das Vorkommen genannter Mischtypen Möglichkeiten fließender Übergänge zwischen ischämischen und hämorrhagischen Gewebsuntergängen einräumt.

Zu diesen Fragestellungen über die Pathomorphogenese dieser sich so unterschiedlich ausprägenden Kreislaufstörungen soll an Hand von drei eigenen Beobachtungen Stellung genommen werden. Hierbei handelt es sich um ungewöhnliche und als akute hämorrhagische Pseudolobulusnekrosen (PsN.) bezeichnete Veränderungen in cirrhotischen Lebern.

II. Eigene Beobachtungen¹

Fall 1. L. W., 61 Jahre, Kaufmann. Januar 1959 Erkrankung mit leichter Gelbsucht. November 1959 zunehmende Verschlechterung des Befindens. Ende Dezember 1959 Aufnahme in die Medizinische Klinik mit Foetor hepaticus, beginnendem Sopor und Ikterus. Am

* Herrn Prof. Dr. M. NORDMANN zum 65. Geburtstage gewidmet.

¹ Herrn Prof. Dr. VORT, Direktor der Medizinischen Univ.-Klinik, sei für die Einsichtnahme in die Krankenblätter gedankt.

6. Tag der klinischen Behandlung Coma hepaticum und Exitus. Takata 60 mg-%, ges. Bilirubin 6,1 mg-%. — Behandlung mit Leberhydrolysaten, Vitaminen, Infusionen, 250 mg Decortin, 13 Ampullen Pancortex, 750 mg Cortisol.

Die *Obduktion* (S.-Nr. 8/60) ergab (gekürzt wiedergegeben): Kleinknotige fortschreitende Lebercirrhose mit Ausbildung ungewöhnlicher hämorrhagisch demarkierter und infarzierter Nekrosen der Pseudolobuli, besonders im rechten Leberlappen. Ikterus der Leber und allgemeiner Ikterus. Cholämische Blutungen in die Schleimhäute und in die serösen Häute.

Makroskopische Beurteilung der Leber. Größe: 27,4 × 13,2 cm (Lappenbreite rechts), Gewicht 3850 g. Während der linke Lappen die feinknotige Struktur der atrophischen Lebercirrhose aufweist, finden sich im rechten Lappen zahlreiche haselnuß- bis kirschgroße braun-

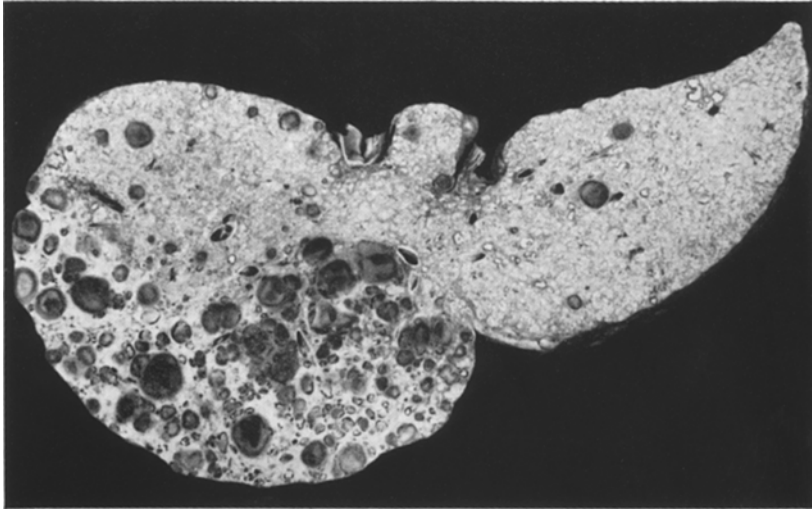


Abb. 1. Übersicht einer Leberscheibe mit atrophischer Lebercirrhose und hämorrhagischen Pseudolobulusnekrosen (Fall 1). Größe des Präparates 27,4 × 13,2 cm (Breite des rechten Lappens). Form. fix.

rote Knoten, die sich unter der verdickten Kapsel und auf der Schnittfläche pilzartig vorwölben. Aus diesem Verhalten und aus der auffälligen Verdichtung des umliegenden Narbengewebes der Leber ist auf einen erhöhten Gewebsdruck in diesen vergrößerten Pseudolobuli (= Acini) zu schließen. Die makroskopisch unveränderten Acini des linken Lappens hatten einen mittleren Durchmesser von 3,8 mm, die aufgetriebenen Pseudolappchen im rechten Lappen einen Querschnitt von 11–32 mm. Diese Knoten weisen verschiedene Phasen gleichartiger Veränderungen auf, die sich in einer graduellen Abstufung ihrer Verfärbung, d. h. ihres Blutgehaltes ausdrücken (Abb. 1). Während die kleineren Acini kokardenförmige Ringe hyperämischer und anämischer Zonen erkennen lassen (Abb. 2a), verwischen sich diese Merkmale in den größeren Pseudolobuli. Hier treten diffuse hämorrhagische Infarzierungen in den Vordergrund, deren Stärke unterschiedlich ist und Übergänge zu intensiven frischen Blutungen zeigen, die sich häufig von den Randgebieten ins Innere der Acini vorgewühlt zu haben scheinen, die aber auch als zentrolobuläre Blutseen zu beobachten sind (Abb. 2b). In den kleineren Acini sind Hyperämie und Blutung ringförmig angeordnet, wobei unter der Lupe zwischen diesem Blutungssaum und dem umgebenden Bindegewebe häufig ein schmaler gelblich-brauner Parenchymstreifen zu erkennen ist, der offenbar der Grenzlamelle und ihren angrenzenden Zellbalken entspricht. Ein solcher ringförmiger hämorrhagischer Demarkationssaum umschließt häufig mehrere benachbarte Pseudolobuli, deren ursprüngliche Begrenzung auch im Stadium der diffusen hämorrhagischen Durchtränkung gelegentlich festzustellen ist. — Pfortader, Leberarterie und -vene zeigen mit ihren Ästen einen regelrechten Verlauf und enthalten keine Thromben.

Histologischer Untersuchungsbefund. Kleinknotiger Umbau der Leber mit mäßiger Progredienz, z. T. dichten lymphocytären Infiltraten und Gallengangsproliferationen im Narbengewebe. Verfettungen in Form großer und kleiner Tropfen sind in jedem Acinus zu

beobachten. Nahezu vollständige zentrolobuläre Verfettungen (Abb. 3) sind jedoch seltener und in der Regel mit Nekrosen und Kreislaufstörungen kombiniert. So finden sich neben in Gruppen stehenden völlig verfetteten Epithelien herdförmige Zelluntergänge und Territorien, die sequesterartig vom Randparenchym der Pseudolobuli abgelöst werden. Hier sind die Sinus von Erythrocyten angefüllt, die einen ring- oder halbmondförmigen Demarkationsaum bilden. — Andere Pseudolobuli weisen in ihren zentralen und intermediären Zonen gleichzeitig verschiedene Phasen umfangreicher Zelluntergänge auf. In der Peripherie dieser Nekrosen befinden sich zirkuläre Zonen mit Zelltrümmern und Leukocyten, an die sich ein hämorrhagischer Ring anschließt. Dieser ist sehr unregelmäßig ausgeprägt und fehlt dort,

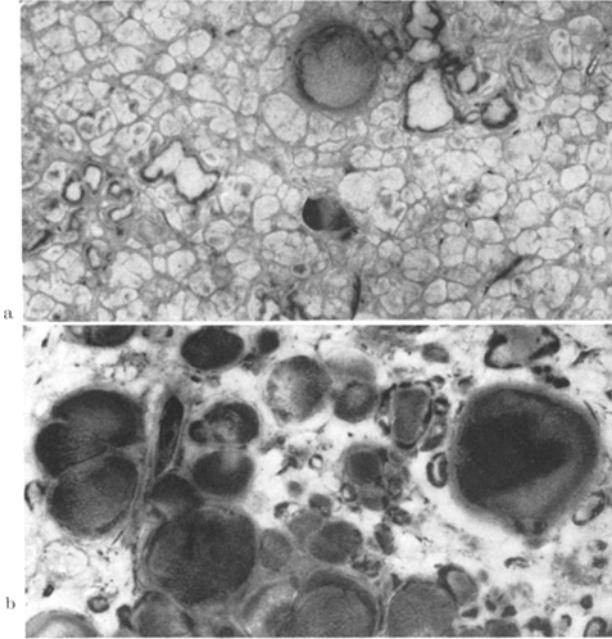


Abb. 2 a u. b. Ausschnittsvergrößerungen von Abb. 1: a mit ischämischen Nekrosen, Verfettungen und Ringblutungen, b hämorrhagisch infarzierte stark aufgetriebene Pseudolobulusnekrosen mit herdförmigen Blutungen und Kompression des Narbengewebes

wo die Nekrose auch die Grenzlamelle eingeschmolzen hat, wohingegen das Vorhandensein weiter Sinus ein herdförmiges Vordringen der Blutung bis in zentrale Läppchenbezirke zu ermöglichen scheint. Ektatische Pfortaderäste münden in diese Pseudolobuli ein und sind im Bereich des Narbengewebes stellenweise von frischen Blutungen umgeben. Einige der größeren Acini aus dem rechten Lappen weisen in ihren Zentren starke frische Hämorrhagien auf, die zu einer völligen Zerstörung des Leberzellgerüsts geführt haben. Hier sind lediglich nur Teile und große Maschen des Gitterfasergerüsts zu erkennen, während die nekrotischen Parenchymreste verschwunden sind (Abb. 4 und 5). Bemerkenswerterweise sind in solchen Acini in der Grenzlamelle blutgefüllte „Lacunen“ zu erkennen, die regelmäßig dichten Nekrose-

zonen gegenüberliegen (Abb. 8a). Diese Lacunen werden von den zumeist erhaltenen Teilen der Grenzlamelle gebildet, deren angrenzende Zellbalken stummelförmig bis in die Nekrosen und Nekrobiosen vorragen. Diese Blutseen werden von noch erhaltenen Epithelien auf der einen Seite und Gewebsektrosen auf der anderen Seite begrenzt. Die perilobulären Lymphspalten sind weit und enthalten ebenfalls Blut. Soweit die Kupfferschen Sternzellen innerhalb der Nekrosen erhalten sind, weisen sie sich durch eine tropfige Fettspeicherung aus. Die knotigen Regenerate lassen dieselben morphologischen Veränderungen wie die Pseudolobuli erkennen. Arterien- und Venenäste enthalten keine Thromben. Im Bereich der Blutungen auffällig geringe Fibrinniederschläge.

Fall 2. R. F., 53 Jahre, Kaufmann. Frühjahr 1959 Zunahme des Leibesumfanges und geringer Ikterus. November 1959 klinische Behandlung wegen dekompensierter Lebercirrhose und Ascites. März/April 1960 Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Serumlabilitätsproben. Mehrere Ascitespunktionen und Panmyelopathie. Bilirubin 2,1 mg-%, Takata 30 mg-%, Leukopenie, Thrombopenie, Coma hepaticum, Exitus. — Behandlung mit Leberhydrolysaten, Vitaminen und in 15 Tagen 750 mg Solu-Decortin i. v. und 90 cm³ Pancortex (entsprechen 45 mg Cortisol).

Die *Obduktion* (S.-Nr. 192/60) ergab (gekürzt wiedergegeben): Kleinknotige fortschreitende Lebercirrhose mit disseminierten hämorrhagisch demarkierten Nekrosen der Pseudolobuli

in geringer Dichte. Ikterus der Leber. Starke Sinushyperplasie der Milz (805 g), Phlebektasien im unteren Drittel des Oesophagus sowie im Rectum. Hochgradiger Ascites (3000 cm³). Anasarka. — Allgemeine Anämie.

Makroskopische Beurteilung der Leber. Leber etwas vergrößert. Gewicht 1750 g. Kleinknotiger gleichmäßiger Umbau. Unter der verdickten Kapsel wölben sich an einigen Stellen erbs- bis haselnußgroße Knoten von brauner Farbe vor, die sich von dem gelblichen Parenchym deutlich abheben. Auf der Schnittfläche finden sich fast gleichmäßig verstreut intensiv gelb gefärbte Pseudolobuli mit hämorrhagischen Ringen. Stellenweise sind auch fleckförmige Blutungen zu erkennen, so daß ein der ersten Beobachtung gleichartiges morphologisches Bild in geringerer Ausprägung resultiert.

Histologischer Untersuchungsbe- fund. Kleinknotiger, z. T. fortdauernder Umbau der Leber mit starker Zellulation. Eine große Zahl der Pseudolobuli zeigt zentrolobuläre und intermediäre großtropfige Verfettungen und in deren Umgebung wie auch in den nicht verfetteten Zellarealen granuläre und vesiculäre Transformationen des Chondrioms, Vakuolisierungen, Zelldissoziationen, Nekrobiosen und Nekrosen. Um die Gewebsuntergänge haben sich ring-

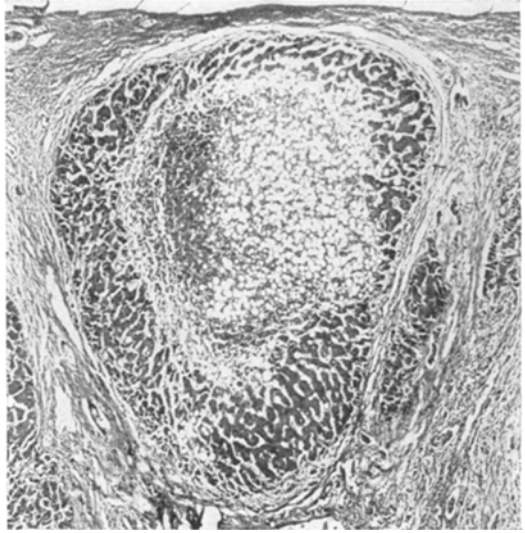


Abb. 3. Pseudolobulus mit großtropfiger zentraler Verfettung und umschriebenen Nekrosen. Form. H.E. Vergr. 40 ×

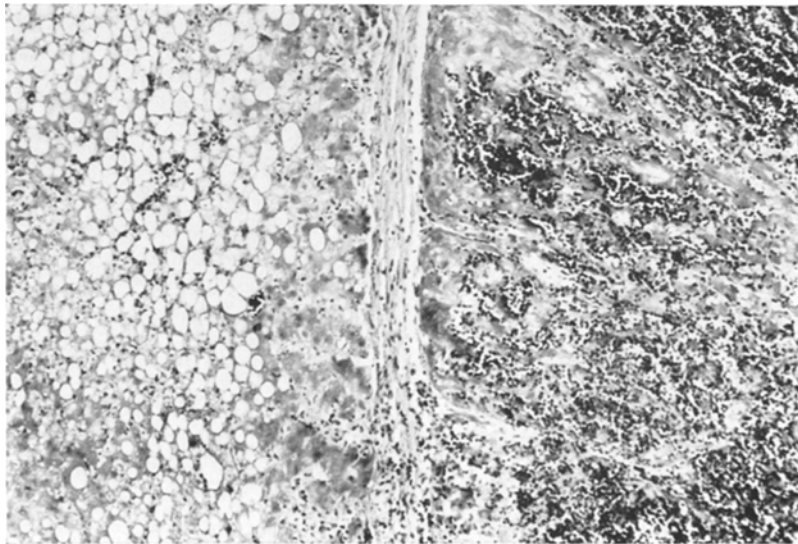


Abb. 4. Ischämische Pseudolobulusnekrosen mit großtropfiger Verfettung in der linken Bildhälfte, diffuse Blutungen bei Koagulations- und Kolliquationsnekrosen rechts. Form. Azan, Vergr. 40 ×

förmige und fleckige Blutungen entwickelt, wodurch stellenweise intraacinäre Sequester entstanden sind. An anderen Stellen sind großtropfige Verfettung mit Nekrosen kombiniert, wie das Abb. 5 zeigt. Hier finden sich die Blutungen in einem örtlichen Zusammenhang

mit den Nekrosen, während zwischen den großtropfig verfetteten Leberzellen die Capillaren komprimiert und blutleer erscheinen. — Keine Thromben in Arterien- oder Venenästen.

Fall 3. S. L., 59 Jahre, Winzer, 1958 Magen- und Darmkatarrh. Danach Ikterus der Skleren. Herbst 1958 klinische Behandlung wegen Oberbauchbeschwerden, Ikterus und

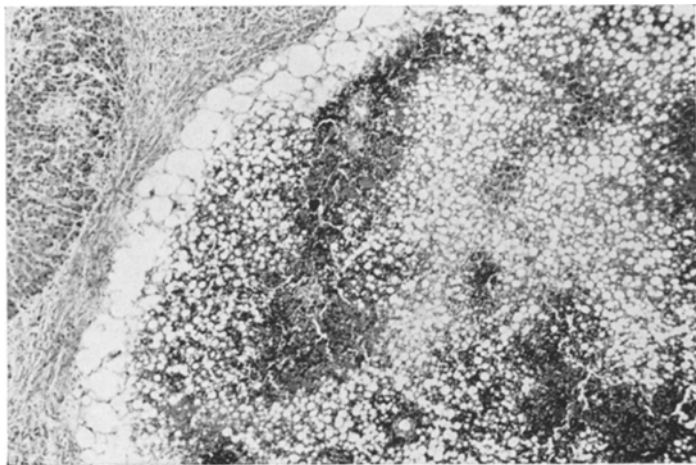


Abb. 5. Großtropfige Verfettungen, herdförmige Nekrosen und Blutungen eines Pseudolobulus mit sequesterartiger Retraktion von Narbengewebe. Form. Goldner, Vergr. 40 ×

Ascites. Diagnose: dekompensierte Laennecsche Lebercirrhose. Rezidivierende Haematemesis und Exitus. Bilirubin 1,0 mg-%, Takata 90 mg-%, Behandlung mit Leberhydrolysaten, Vitaminen, 100 mg Solu-Decortin und 9 g Supracillin.

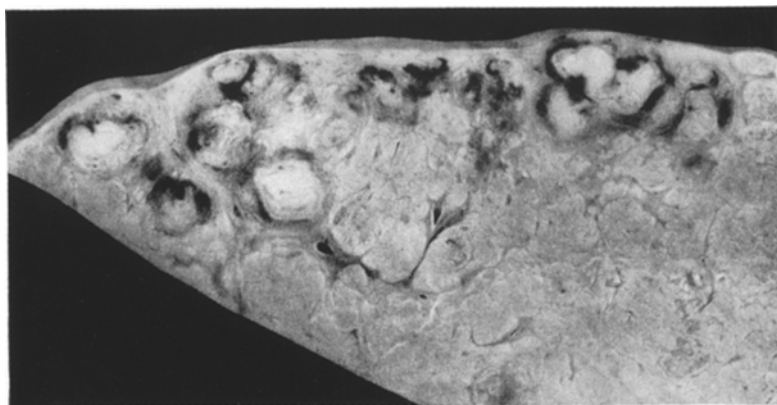


Abb. 6. Ausschnitt einer Leberscheibe mit atrophischer Lebercirrhose und hämorrhagisch demarkierten Pseudolobulusnekrosen. Form. fix.

Die *Obduktion* (S.-Nr. 311/60) ergab (gekürzt wiedergegeben): Mäßig feinknotige atrophische Lebercirrhose. Überwiegend subcapsuläre im rechten Leberlappen angeordnete, hämorrhagisch demarkierte Nekrosen mehrerer Pseudolobuli. Fleckförmige Verfettung des Restparenchyms. — Ältere, wandständige und obturierende Thromben der Pfortader, ihrer beiden Hauptäste sowie einiger intrahepatischer Äste und der Vena mesenterialis. — Sinushyperplasie der Milz (550 g). Geringgradiger Ascites. Ausgeprägte Varicen des Oesophagus. Zustand nach frischer Oesophagusvaricenblutung.

Makroskopische Beurteilung der Leber. Diese ist verkleinert und entspricht in ihrer Struktur der sog. Schuhzweckenleber. Gewicht 1250 g. Die Schnittfläche zeigt im rechten

Lappen im Bereich der Facies diaphragmatica subcapsulär mehrere zumeist in Gruppen angeordnete vergrößerte Pseudolobuli, die von einem hämorrhagischen Randsaum umgeben werden (Abb. 6). Dieser läßt Übergänge zu diffusen Blutungen in die Läppchen erkennen. In diesem Lappenabschnitt sind die Pfortaderäste frei von Thromben. Äste der Arteria und Vena hepatica weisen keine Besonderheiten auf.

Histologischer Untersuchungsbefund. Unregelmäßiger, überwiegend feinknotiger Umbau der Leber. Im Parenchym generalisierte intralobuläre herdförmige, groß- und feintropfige Verfettung, Zelldissoziationen, Acidophilie der Epithelien und verschiedene Stadien der Nekrobiose und Nekrose. In jenem makroskopisch auffälligen Abschnitt im rechten Leberlappen zeigen sich die in den ersten beiden Beobachtungen beschriebenen Nekrosen der Pseudolobuli mit kokardenförmigen hämorrhagischen Säumen. Als Besonderheiten treten daneben ausgedehnte Entparenchymisierungen mit weithin von Zelltrümmern und Leukocyten freien Randschichten auf, in denen lediglich das Gitterfasergerüst und einige Kupffersche Sternzellen erhalten sind. Die Parenchymverluste erscheinen wie ausgestanzt. Ferner sind in den Nekrosen Gallecylinder, Proliferationen der Kupfferschen Sternzellen und in den Sinus sowie in den Disseschen Räumen eiweißreiche Abscheidungen zu erkennen, die diese Spalten weitgehend ausgefüllt und erweitert zu haben scheinen. — Im Bereich der beschriebenen Nekrosen finden sich in größeren und kleinen Arterien- und Venenästen keine Thromben.

III. Vergleichende Morphologie der Nekrosen

Die aufgeführten eigenen Beobachtungen zeichnen sich im Hinblick auf die Struktur und Entwicklung ihrer pathologischen Veränderungen durch eine wesensmäßige Ähnlichkeit aus, so daß ihre morphologische Beurteilung vergleichend abgehandelt werden kann.

1. *Makroskopisch* veranschaulichen die Übersichtsschnitte (Abb. 1 und 6) die eigenartige Topik und Ausdehnung dieser PsN, deren imponierende Größe und Farbe die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber hepato-cellulären Carcinomen mit zentralen Nekrosen und Blutungen (BERMAN) oder thrombosierten angioplastischen Tumoren (BAKER, PAGET und DAYSON, HERXHEIMER, ROTH) sehr erschwert. Der rechte Leberlappen stellt die bevorzugte Lokalisation der PsN dar, die bis auf wenige solitäre Herde im linken Lappen zumeist in kleinen Gruppen (Fall 2 und 3) oder wie im ersten Fall zu Konglomeraten in mehr oder weniger gut begrenzbaren großen Sektoren angeordnet sind. Bemerkenswerterweise sind die Knoten häufig (Fall 1 und 2) und ausschließlich (Fall 3) in den peripheren, zumeist subcapsulären Provinzen anzutreffen, wo die braunrote Farbe ihr Vorhandensein auch unter einer intakten Kapsel verrät. Im Vergleich zu dem von Nekrose und Blutung freien Leberparenchym haben die großen nekrotischen Acini der ersten Beobachtung um das 10—15fache ihres Flächeninhalts zugenommen, wodurch sich Kompressionen sowie Deformierungen der kleineren Pseudoläppchen und Gefügeverschiebungen im Narbengewebe leicht erklären. Dieses läßt durch seine weiße Farbe (Abb. 1) eine auffällige Verdichtung und histologisch eine starke Stauungshyperämie der hier befindlichen Pfortaderäste erkennen. So ergibt sich, daß die Intensität und die dem Krankheitsverlauf zu entnehmende Akuität der Blutung in einem linearen Verhältnis zur Größe der Pseudoläppchen und Umgebungsreaktion steht. Eine solche hat sich um die etwas vergrößerten solitären hämorrhagischen PsN der übrigen Beobachtungen gar nicht oder nur in geringem Grade entwickelt. Um die nicht oder wenig vergrößerten Acini bilden ringförmige Hyperämie- und Blutungszonen, die teilweise mehrere Pseudolobuli umgreifen, demarkierende Säume, deren knopfartig in die Nekrose vorspringende Ungleichmäßigkeiten und Kontinuitätsunterbrechungen

an Kernwandhyperchromatosen erinnern. Während diese Herde ein verfettetes und ischämisches Zentrum zeigen, treten häufig zusätzlich diffuse Hämorrhagien in Erscheinung, die zusammen mit frischen, in die Zentren der Nekrose vorgedrungenen oder auch dort entstandenen Blutungen zu einem infarktartigen Bilde geführt und jene Expansion verursacht haben. Das nekrotische Material ist leicht aus dem Narbengewebe zu exkochleieren und hat nach dem Grade der Blutbeimengung eine weiche kittartige Konsistenz, die auch von HANSER in Nekrosen bei Pfortaderthrombose beschrieben worden ist. Schon ein makroskopischer Vergleich der ineinander übergehenden Größenordnungen und Merkmale dieser Pseudolobuli macht die fließenden Übergänge zwischen anämischen und hämorrhagischen Nekrosen deutlich und scheint eine grundsätzliche Unterscheidung beider Erscheinungsformen in einen mehrphasischen Ablauf aufzulösen.

2. Diese Feststellungen werden durch die *histologischen Untersuchungsbefunde* unterstrichen, deren vielgestaltige Ausprägung auf verschiedene Intensitätsgrade wesensmäßig einheitlicher pathogenetischer Vorgänge zurückgeführt werden können. Der Beginn der Nekrosen ist in die intermediären und gelegentlich in die zentralen Zonen der Pseudolobuli zu lokalisieren.

Die beiden ersten Fälle, insbesondere der zweite, zeigen in großer Zahl *großtropfig verfettete Pseudolobuli*, in denen sich die Zellverfettung entweder auf umschriebene Sektoren beschränkt, stellenweise bis an einen schmalen, der Grenzplatte benachbarten Parenchymsaum heranreicht (Abb. 3), oder auch diesen in die Verfettung einbezogen hat (Abb. 4 und 5). Sofern nicht verfettetes Leberepithel noch vorhanden ist, weist dies ringförmig um die verfetteten Gewebsinseln Zeichen akuter Zellschädigung auf, die in Einzelzell- und Gruppennekrosen einmünden. Außerdem finden sich innerhalb der Pseudoläppchen einige Zellbalken, die fortgeschrittene Koagulationsnekrosen aufweisen. Periphere Kolliquationen und Nekrolyse machen die sequesterartige Isolierung dieser Acini vom umgebenden Mesenchym verständlich, deren Verbindung zum Narbengewebe lediglich dünnfaserige Residuen kollabierter Sinus darstellen oder auch völlig unterbrochen ist (Abb. 5). Von diesen Parenchymalterationen offenbar beeinflußt, konnten sich in jenen verfetteten Pseudolobuli Kreislaufstörungen als zirkuläre oder fleckförmige Blutungen und Sinusektasien entwickeln, die sich auch intra-acinär im Bereich der beschriebenen Koagulationsnekrosen, nicht aber zwischen jenen großtropfig verfetteten Leberepithelien darstellten.

Treten in den kleineren Pseudolobuli die Nekrosen zugunsten der Verfettungen weit zurück, so beherrschen sie in den größeren Acini als homogenisierende *Koagulationsnekrosen* das Bild. In solchen Läppchen wirkt die Nekrose wie ein zentraler Sequester, der gewöhnlich von der Grenzlamelle und von Resten angrenzender Leberzellplatten umgeben wird. Um axiale, in den Nekrosen gelegene Venenäste findet sich zuweilen ein Ring noch erhaltener Leberzellen (HOLLE, SIEGMUND), dessen Ausläufer, einem Strahlenkranz vergleichbar, von der Nekrose der Intermediärzone einbezogen worden sind. An anderen Stellen (Fall 2 und 3) ist eine Abschmelzung der Leberepithelien zu sehen, die jeweils von schmalen Zelltrümmerfeldern, Jahresringen ähnlich, begrenzt wird und einen mehrphasischen Vorgang anzeigt. Die coagulierten und zusammengesinterten Leberzellplatten haben auch hier ihre räumliche Orientierung im Pseudolobulus ver-

loren und weisen vor allem in den zentralen Acinusbezirken Übergänge zu Kolliquationsnekrosen auf, deren Zwischenstufen über hydropisch verquollene und vakuolisierte Epithelverbände zu verfolgen sind. Gitterfaserfärbungen zeigen diese Auflösungen des Gewebes in den größeren Knoten, in die es schubweise offenbar in Abhängigkeit vom Umfang der Kolliquation hineingeblutet hat (Abb. 7b).

Aus dem Vergleich der Einzelbefunde könnte folgende Deutung entwickelt werden: Bei der durch die Lebercirrhose gegebenen Vulnerabilität des Parenchyms hat eine hämatogene Giftwirkung herdförmig ausgeprägte zentroacinäre großtrophige Verfettungen und umfangreiche Zellnekrosen ausgelöst. Das gemeinsame Vorkommen von Verfettungen und Nekrosen macht fließende Übergänge wahrscheinlich, wobei die Zellverfettungen häufig den Nekrosen vorangegangen sind. Die morphologischen Merkmale der PsN zeigen einmal akute und homogene Parenchymschäden an (Fall 1), lassen andererseits auch nacheinander verlaufende Einschmelzungen in den Acini möglich erscheinen (Fall 2 und 3). Die Massivität der Nekrosen im rechten Leberlappen könnte mit SIEGMUND als Ausdruck einer besonderen Toxinaffinität aufgefaßt und die bevorzugte subcapsuläre Lokalisation auf die aus anderen Untersuchungen (APITZ, BREDT, HABAN) bekannte gleichgestimmte Reagibilität umschriebener Capillarbereiche zurückgeführt werden.

IV. Vergleichende Morphologie der Blutungen

Folgende Einzelbefunde konnten an den Sinus der nekrotischen Pseudolobuli erhoben werden:

1. Eine mechanische *Kompression und Einengung der Sinuslichtung* lag in den großtrophig verfetteten Pseudolobuli und in den Zonen vor, in denen Katabiosen und Nekrosen zu einer Anschwellung der Leberzellen geführt hatten [GLYNN und HIMSWORTH, ROESSLE (2)]. Eine Behinderung der Strombahn schien auch dadurch gegeben, daß sich dichte Eiweißmassen und -schollen sowie Zelltrümmer aus anliegenden nekrotischen und nekrobiotischen Leberepithelien in den Disseschen Räumen anhäuferten.

2. *Obturationen der Sinus* durch Eiweißmassen und Zelltrümmer fanden sich vor allem im Bereich von Kolliquationsnekrosen und sind als Ausdruck schwerster Permeabilitätsstörungen der Zell- und Sinuswände aufzufassen.

3. *Sinusektasien* waren in den intermediären und äußeren Zonen der Pseudolobuli mit Koagulationsnekrosen festzustellen. Infolge der Cytoplasmagerinnung und Wasserabgabe zeigten die zu schmalen dichten Strängen zusammengesinterten Zellbalken weite Dissesche Räume und (passiv) erweiterte Capillarstrecken.

Die morphologische Beurteilung der Blutungen knüpft an die besonderen anatomischen Verhältnisse der capillären Strombahn in den PsN an und zeigt die bekannten Intensitätsgrade örtlicher Kreislaufstörungen. Ischämische Zentren der Pseudolöppchen überwiegen in großtrophig verfetteten Acini, während fortschreitende Koagulationsnekrosen von peristatischer Hyperämie, Stase und Erythrocytodiapedese wechselnden Ausmaßes begleitet werden (Abb. 4). Die kleineren Acini mit zentralen Verfettungen und randlichen Nekrosen weisen *ringförmige Hyperämien und Blutungen* auf, die an die hämorrhagische Fettleber bei Pilzvergiftungen (HERZOG, PRYM, SCHMIDT) erinnern, in denen sich akuter Zellzerfall, Nekrosen und Reizwirkung auf die Strombahn kombinieren. Die afferenten Capillaren in der Peripherie der PsN sind weit und von Blut gefüllt, während in der von der Zellschädigung am stärksten betroffenen intermediären und

zentralen Zone gewöhnlich eine Ischämie des Gewebes vorherrscht. Die schon erwähnte Beobachtung, daß sich dieser Blutungssaum bis in die äußeren Zellschichten der Intermediärzone erstrecken kann oder gerade hier seine stärkste Ausprägung erfährt, läßt darauf schließen, daß capilläre Teilstrecken mit einer Dilatation reagieren (LOEFFLER und NORDMANN), oder daß ein weiterer Blutzustrom wahrscheinlich aus arteriosinusoiden Anastomosen (BLOCH, KNISELY) erfolgt, die nach übereinstimmenden Angaben gerade dort ihre Einmündung in die Lebersinus haben.

Diffuse Blutungen sind stets an umfangreiche, zumeist totale Koagulationsnekrosen der Pseudolobuli gebunden.

Besondere Formen intraacinarer Kreislaufstörungen in kolliquierten Acinusbezirken, die sich unter Auflösung des ortsständigen Gitterfasergerüsts in große Blutseen verwandeln können, zeigt die erste Beobachtung, die nach ihren morphologischen Merkmalen Parallelen zu den Blutungen der *Peliosis hepatis* erkennen läßt (Abb. 7a und b). Diese wird allgemein als Folge herdförmiger Nekrosen aufgefaßt, in die es aus zerstörten Gefäßen bei Erhöhung des intrathorakalen oder abdominalen Druckes geblutet hat (BURGER u. MARCUSE, GORDON, WOLF, KRAUSE u. SHAI, HAMILTON u. LUBITZ, HEDRÉN, KRACHT, SCHOENLANCK, SENT, YOUNG, ZAK).

Durch die eigenen Fälle wird diese pathogenetische Deutung unterstrichen. Sie erfährt dahingehend eine Erweiterung, daß die von KRACHT für die Entstehung der Blutungen als bedeutsam erachteten und vermuteten Kolliquationen der Lebernekrosen als Voraussetzung der kugelförmigen Blutseen tatsächlich vorlagen. Sektorförmige wie ausgestanzt erscheinende Gruppennekrosen, die unser 3. Fall zeigt, beschreibt KETTLER (2) auch bei Lungentuberkulose, bei der die *Peliosis* häufiger als in Kombination mit anderen Krankheiten beobachtet wurde. Des weiteren lassen die eigenen Untersuchungen Schlüsse über die morphologische Wandelbarkeit dieser neu entstandenen Blutufer zu. Dort, wo eine umschriebene Blutung unmittelbar an erhaltenes Lebergewebe grenzt, übernehmen die Sinus mit ihrer endothelialen Auskleidung die Aufgabe einer Gefäßwand, während oberflächliche Nekrosen von einer resorbierenden Entzündung ergriffen als Granulations- und Narbengewebe die Blutseen umschließen und durch eine Metamorphose des Mesenchyms in die Lage kommen, Endothel zu bilden. So sind naheliegende Möglichkeiten gegeben, die z. T. gegensätzlichen Untersuchungsbefunde der *Peliosis hepatis* in den Rahmen eines pathogenetischen Ablaufes zu stellen.

Als ein weiterer in diesem Zusammenhang bemerkenswerter Befund sind blutgefüllte *Lacunae* zu erwähnen, die sich zwischen Narbenplatte, Grenzlamelle und anschließenden Leberzellbalken entwickelt haben. Diese sich zumeist flach in das nekrotische Gewebe vorwölbenden Blutungen wurden nur dort beobachtet, wo sich die Koagulationsnekrose der intermediären Läppchenzone verdichtet hatte und die Sinus sowie die Disseschen Räume von Eiweißcoacervaten angefüllt und obturiert erschienen. Die Eiweißabscheidungen in den Sinus haben sich offenbar dem vom Narbengewebe einströmenden Blut als Hemmnis entgegengestellt, wodurch jene Lacunen als Ausdruck einer intralobulären Rückstauung aufzufassen sind. Wie Abb. 7a zeigt, sind zu beiden Seiten der als Barriere wirkenden Koagulationsnekrose die Sinus der intermediären Läppchenzone weiter und von Erythrocyten angefüllt. Diese befinden sich in den Capillaren, stellen-

weise auch innerhalb der nekrotischen Leberepithelien und in den Disseschen Räumen, von wo aus sie auch in perilobuläre Lymphgefäße abgeschwemmt worden sind.

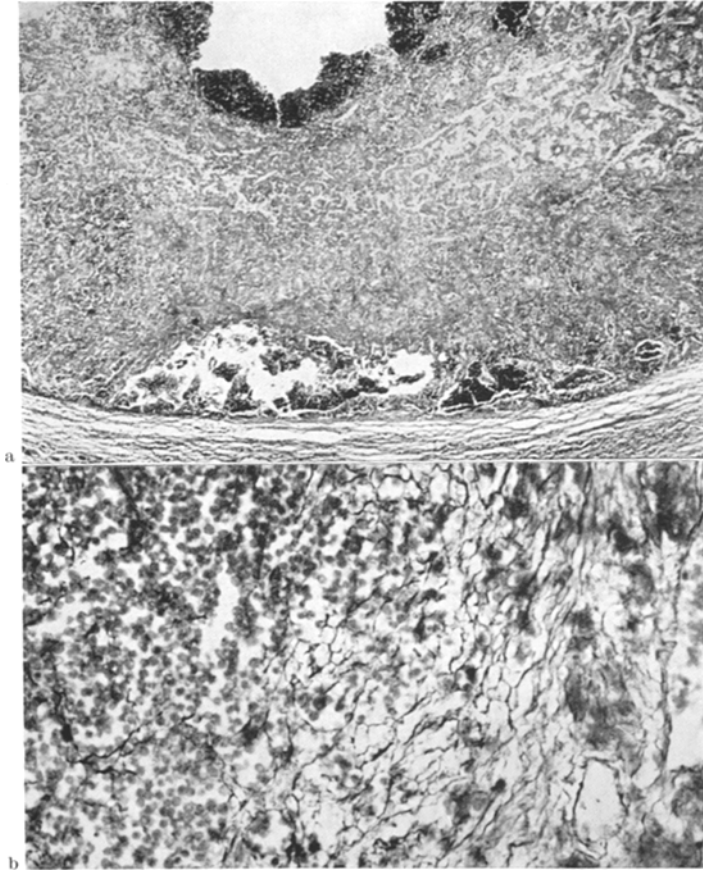


Abb. 7 a u. b. a Pseudolobulus mit zentraler Blutung und Blutlakunen zwischen Grenzplatte und peripheren Acinusbezirken. Verdichtung der Koagulationsnekrosen und herdförmige Blutungen in der Intermediärzone. Form. HE. Vergr. 40 \times , b Ausschnitt eines peliosisartigen Blutungsherdes mit Resten des Gitterfasergerüsts und Teilen des angrenzenden Narbengewebes. Form. Gomori, Vergr. 330 \times

V. Pathogenetische Deutung der Blutungen und Nekrosen

Das Gemeinsame der eigenen Beobachtungen liegt in dem sehr ähnlichen klinischen Verlauf, in dem weitgehend identischen morphologischen Organbefund und in der gleichartigen Therapie. Da nach den bisher allgemein gepflogenen Behandlungsmethoden der Lebercirrhosen in Übereinstimmung mit der allgemeinen Erfahrung im eigenen Obduktionsgut keine PsN gesehen wurden und auch die in den Krankheitsverläufen aufgetretenen Komplikationen nicht anzuschuldigen sind, verdichten sich die *ursächlichen Möglichkeiten auf die Behandlung mit Corticosteroiden*¹. In dem ersten Fall, in dem die höchsten Dosen innerhalb

¹ Weitere Untersuchungen zu dieser Frage werden in den Acta hepatosplenologica (z. Zt. im Druck) ausführlich mitgeteilt.

von 6 Tagen gegeben wurden, fanden sich die schwersten Nekrosen und Blutungen, während die anderen Beobachtungen bei kleineren Corticoidmengen weniger und umschriebene PsN zeigten.

Die bisherigen Ergebnisse tierexperimenteller und physiologisch-chemischer Untersuchungen über den Einfluß von Corticosteroiden auf den Stoffwechsel der Zelle erlauben noch keine verbindlichen Aussagen. Durch unvollständige Reduktion können nach MILLER und AXELROD unphysiologische Abbauprodukte entstehen, deren Elimination durch die kranke Leber nicht gewährleistet ist. Zahlreiche weitere Versuche geben darüber Zeugnis, daß bei entsprechender Dosierung der Corticosteroide Parenchymschädigungen mit Fett- und Glykogenspeicherung sowie *herdförmige Lebernekrosen* erzeugt werden konnten (ANTOPOL, KIEF u. SCHÜRMEYER, POPPER u. SCHAFFNER, SCHMIED-BIRCHER, SELYE). Tierexperimentelle Studien in dieser Hinsicht an Lebereirrhosen stehen noch aus.

Diese experimentellen Studien sowie die eigenen Beobachtungen weisen verschiedene morphologisch abgrenzbare Formen und Phasen subakuter Parenchymschädigungen auf, die auf eine Toxinwirkung besonderer Art schließen lassen. Ihr Substrat stellen die beschriebenen PsN mit großtropfigen zentrolobulären Verfettungen, Blutungen und homogenisierten Nekrosen dar. Für die Deutung des Umfanges der Nekrosen und ihrer räumlichen Gestaltung in Leber und Pseudolobulus liegt die Annahme nahe, daß zum Zeitpunkt der Toxinwirkung in umschriebenen Capillar- und Parenchymgebieten der Acini eine vulnerable Stoffwechsellage bestand, in die die hämatogene Ursache eingegriffen und als Nekrose demarkiert hat. Die eigenartige Bevorzugung des rechten Leberlappens wäre auf eine hämodynamisch bedingte Verteilung der Gifte im Blutstrom zurückzuführen, dessen Bedeutung für die Lokalisation der Nekrosen z. B. nach Tetrachlorkohlenstoff-Injektionen in die Pfortader und ihre Äste wiederholt untersucht und nachgewiesen worden ist (HIMSWORTH, SIEGMUND). Die den ausgebildeten PsN vorangehenden Stadien regressiver Transformationen des Cytoplasmas und Zellkernes weisen bei morphologisch unversehrter capillärer Strombahn auf das Parenchym als Ort der beginnenden Schädigung hin. Wenn die Lebersinus und die Disseschen Räume an solchen Stellen keinerlei Veränderungen ihres Wandaufbaues und ihrer Weite erkennen lassen, so ist daraus zu entnehmen, daß die Capillarwand durch die Toxinpermeation nicht histologisch erfaßbar verändert worden ist. Die gerichtete Permeabilität der Zellen bleibt also zunächst erhalten, wird aber mit fortschreitender Nekrose gestört und durch Kolliquation von Leberepithelien schließlich ganz aufgehoben, so daß verflüssigtes und partikuläres Zelleiweiß in die Disseschen Räume einsickert. Erst diese Zerfallsprodukte der Zellen erzeugen eine „reaktive“ Entzündung und wirken angiotoxisch auf die Sinus, als deren Reizformen „zonische“ Änderungen ihrer Weite (LOEFFLER und NORDMANN) und Wandnekrosen mit Blutungen aufzufassen sind. Die Einzelbefunde an den Sinus sind unterschiedlich. In den großtropfig verfetteten Zentren der Pseudolobuli entsprechen stark verengte Sinus der makroskopisch erkennbaren Ischämie, die allerdings im Bereich herdförmiger von der Verfettung eingeschlossener Nekrosen in eine peristatische Hyperämie mit Erythrocytodiapedesen umgeschlagen ist (Abb. 3 und 5). In der von den PsN häufiger verschonten Grenzlamelle und in ihren benachbarten Zellbalken deuten ekstatische und verengte capilläre Teilstrecken auf eine aktive Reaktion der Strombahn hin.

Die zu schmalen, dichten Bändern zusammengesinterten, inspissierten Zellplatten in den Koagulationsnekrosen brachten eine Zerstörung der capillären

Strombahn mit sich, so daß das Capillarblut die lamellenförmigen Scheiden der Gerinnungsnekrosen zu passieren hatte. Strömungsverlangsamung, Stase und Erythrocytodiapedesen im Gebiet der ursprünglichen Intermediärzone und Grenzplatte führten nun zwischen den toten Blutufeln der zusammengeschmolzenen Epithelplatten zu sackförmigen Blutseen, deren Gesamtheit die makroskopisch so eindrucksvollen zirkulären und diffusen Blutungen erklären (Abb. 4). Es erscheint zweifelsfrei, daß die für die Blutversorgung der Pseudolobuli vom Narbengewebe einmündenden afferenten Capillaren sowie die in die Pseudolobuli eingeschlossenen Äste der Pfortader und Leberarterie die größte Blutmenge liefern. Die Beobachtung von Blutungen auseinandergedrängter Leberzellbalken in der Peripherie der PsN läßt jedoch die Auswirkungen eines hämodynamischen Druckes vermuten. Hierbei könnte es sich um den Einstrom von Blut aus arteriosinusoiden Anastomosen und aus kleinen durch die Nekrosen arrodierten Arterienästen handeln.

Nachdem die in ihrer Dignität vordergründigen lokalen Gefäßschäden aufgezeigt worden sind, soll noch kurz auf die den ersten Fall komplizierende *Cholämie* und auf die in den übrigen Beobachtungen histologisch nachweisbare mangelhafte und fast völlig fehlende *Fibrinbildung* verwiesen werden. Es erscheint einleuchtend, daß sich auch diese aus den Folgen der Leberfunktionsstörungen sich ergebenden humoralen Faktoren auf das Ausmaß der Blutungen ausgewirkt haben. — Für eine allergische Genese der Blutungen, die teilweise an die von ROESSLE (3) beschriebenen perifokalen Blutungen bei Lungentuberkulose erinnern, fanden sich keine überzeugenden Hinweise.

Abschließend ergibt sich, daß als gemeinsamer Nenner der beschriebenen PsN eine epitheliotoxische Reaktion des Parenchyms angenommen werden muß. Unter Berücksichtigung und Erwägung der zahlreichen, den örtlichen Kreislauf im Pseudolobulus bestimmenden Faktoren konnten für die Pathogenese der Blutungen in funktionsfähig erscheinenden Strombahnprovinzen aktive Capillarreaktionen wahrscheinlich gemacht werden, während innerhalb der Nekrosen der örtliche Kreislauf überwiegend physikalischen Gesetzen folgend ungewöhnliche Blutungsformen hervorgerufen hat.

Zusammenfassung

An Hand von drei eigenen Beobachtungen werden Blutungen in Pseudolobulusnekrosen bei atrophischen Lebercirrhosen beschrieben. Die Pseudolobuli zeichnen sich durch großtropfige Verfettungen und in wechselndem Umfang durch Koagulations- und Kolliquationsnekrosen mit teilweise sequesterartiger Einschmelzung des Parenchyms aus. Es ist wahrscheinlich, daß es sich um epitheliotoxische Reaktionen nach Corticosteroidtherapie handelt. Die kleineren Nekrosen werden von einem hämorrhagischen Demarkationssaum umgeben, während die größeren diffuse und herdförmige Blutungen aufweisen. Die Bedeutung aktiver und passiver Capillarreaktionen als Ursache der Blutungsformen sind erörtert und aufgezeigt worden.

Summary

From the observations of three cases the hemorrhages are described in pseudolobular necroses in atrophic cirrhosis of the liver. The pseudolobuli were characterized by fatty metamorphosis with large droplets of fat and in a variable extent

by coagulation and liquifaction necroses with partial sequestrum-like degeneration of the parenchyma. Perhaps this represented a toxic reaction of the hepatic epithelium to corticosteroid therapy. The smaller necroses were surrounded by a hemorrhagic zone of demarcation, while the larger showed evidence of diffuse and focal hemorrhages. The significance of active and passive hyperemic reaction of the capillaries as cause of the forms of hemorrhage are discussed and shown.

Literatur

- ANTOPOL, W.: Anatomic changes produced in mice treated with excessiv doses of cortisone (17648). *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **73**, 262 (1950).
- APITZ, K.: Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **293**, 1 (1934).
- BAKER, C., G. E. PAGET and I. DAVSON: Haemangioendothelioma (Kupffer-Zell-Sarcoma) of the liver. *J. Path. Bact.* **72**, 173 (1956).
- BERMAN, C.: Primary carcinoma of the liver. London 1951.
- BLOCH, E. H.: The in vivo microscopic vascular anatomy and physiology of the liver as determined with the quartz rode method of transillumination. *Angiology* **6**, 340 (1955).
- BREDT, H.: Entzündung und Sklerose der Lungenschlagader. *Virchows Arch. path. Anat.* **308**, 60 (1941).
- BRUNSON, I. G., P. L. ECKMANN and I. B. CAMPBELL: Increasing praevalence of unexplained liver necrosis. *New Engl. J. Med.* **257**, 52 (1957).
- BURGER, R. A., and P. M. MARCUSE: Peliosis hepatis. *Amer. J. clin. Path.* **22**, 569 (1952).
- GLYNN, L. E., and H. P. HIMSWORTH: The intralobular circulation in acute liver injury by carbon tetrachloride. *Clin. Sci.* **6**, 235 (1948).
- GORDON, B., J. WOLF, TH. KRAUSE and F. SHAI: Peliosis hepatis and cholestasis following administration of Norethandrolone. *Amer. J. clin. Path.* **33**, 156 (1960).
- HABAN, G.: Über die Leberveränderungen bei Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Lebercirrhose. *Beitr. path. Anat.* **92**, 88 (1933/34).
- HAMILTON, F. T., and J. M. LUBITZ: Peliosis hepatis. *Arch. Path. (Chicago)* **54**, 564 (1952).
- HANSER, R.: Atrophie, Nekrose, Ablagerung und Speicherungen (sog. Degenerationen). In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 5, Teil 1. Berlin 1930.
- HEDRÉN, G.: Teleangiektasia hepatis disseminata und ihre Pathogenese. *Beitr. path. Anat.* **45**, 306 (1909).
- HEINRICHS DORFF, P.: (1) Ein weiterer Beitrag zur Leberschädigung durch Salvarsan. *Berl. klin. Wschr.* **50**, 2283 (1913).
- (2) Leber-Lues-Salvarsan. *Virchows Arch. path. Anat.* **240**, 441 (1923).
- HERXHEIMER, G.: Lebergewächse. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 5, Teil 1. Berlin 1930.
- HERZOG, G.: Zur pathologisch-anatomischen Kenntnis von Pilzvergiftungen. *Münch. med. Wschr.* **64**, 1366 (1917).
- HIMSWORTH, H. P.: The liver and its diseases. Oxford 1950.
- HOLLE, G.: Die gegenwärtige Vorstellung über die gestaltliche und funktionelle Organisation der Leber. *Acta hepat. (Hamburg)* **3** (1), 153 (1955).
- KETTLER, H. L.: (1) Die Leber. In E. KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl., Bd. II, Teil 2. Berlin 1958.
- (2) Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **316**, 525 (1948).
- KIEF, H., u. E. SCHÜRMEYER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung synthetischer Corticosteroide auf die Rattenleber. *Beitr. path. Anat.* **116**, 168 (1956).
- KNISLEY, M. H.: The structurell and mechanical functioning of the living liver lobules of frogs and rhesus monkeys. *Proc. Inst. Med. Chicago* **16**, 286 (1947).
- KRACHT, J.: Beitrag zur Peliosis hepatis. *Beitr. Klin. Tuberk.* **105**, 172 (1951).
- LOEFFLER, L., u. M. NORDMANN: Leberstudien. *Virchows Arch. path. Anat.* **257**, 119 (1925).
- MILLER, L. L., and L. R. AXELROD: Cortisone metabolism in the perfused normal and experimental cirrhotic rat liver. *Metabolism* **3**, 438 (1954).

- MITTASCH, G.: Multiple Leberinfarkte bei chronischer Endokarditis der Mitralis. Zbl. allg. Path. path. Anat. **33**, 67 (1923).
- POPPER, H., and F. SCHAFFNER: Liver: Structure and Function. Chicago 1957.
- PRYM, P.: Zur pathologischen Anatomie der Pilzvergiftung. Virchows Arch. path. Anat. **226**, 229 (1919).
- ROESSLE, R.: (1) Entzündungen der Leber. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 5, Teil 1. Berlin 1930.
- (2) Die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. path. Anat. **291**, 1 (1933).
- (3) Die perifokalen Blutungen bei der Lungentuberkulose und ihre Deutung. Virchows Arch. path. Anat. **322**, 240 (1951).
- ROTH, F.: Arsen-Leber-Tumoren (Hämangioendotheliom). Z. Krebsforsch. **61**, 468 (1957).
- SCHMIED-BIRCHER, M.: Histologische Organveränderungen beim Kaninchen durch hohe Cortisondosen. Beitr. path. Anat. **114**, 136 (1954).
- SCHMIDT, M. B.: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Pilzvergiftungen. Z. angew. Anat. **2**, 146 (1918).
- SCHOENLANCK, W.: Ein Fall von Peliosis hepatis. Virchows Arch. path. Anat. **222**, 358 (1916).
- SELYE, H.: The physiology and pathology of exposure to stress. 1950.
- SENF, H. W.: Über die Entstehung der verschiedenen Formen miliarer Leberblutungen (Peliosis hepatis). Virchows Arch. path. Anat. **304**, 539 (1939).
- SIEGMUND, H.: Allgemeine Pathologie der Leberparenchymveränderungen unter besonderer Berücksichtigung zirkulatorischer und nutritiver Faktoren. Verh. dtsch. Ges. Verdau- u. Stoffwechselkr. Sonderbd. 31 (1952).
- WOLLING, K. R., A. H. BAGGENSTOSS and J. F. WEIR: Infarcts of the liver. Gastroenterology **17**, 479 (1951).
- YOUNG, J. M.: Peliosis hepatis. Amer. Rev. Tuberc. **67**, 385 (1953).
- ZAK, F. G.: Peliosis hepatis. Amer. J. clin. Path. **26**, 1 (1950).

Dr. R. BÄSSLER, Pathologisches Institut der Universität
Mainz, Langenbeckstraße 1