

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

Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Lebercirrhose

Von

H. THALER

Mit 16 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. Oktober 1961)

1839, drei Jahre nachdem ADDISON auf Verfettungen in Lebercirrhosen hingewiesen hatte, erfolgte die grundlegende Veröffentlichung von ROKITANSKY, der erstmalig die Fettleber der Alkoholiker beschrieb und sie als die Vorläuferin der Lebercirrhose bezeichnete. Seine Ergebnisse wurden 100 Jahre später von CONNOR an einer großen Serie überprüft und voll bestätigt. HIMSWORTH hat die Lehre ROKITANSKYs auf Grund der inzwischen gewonnenen bioptischen und tierexperimentellen Ergebnisse weiter untermauert und ausgebaut. Sie hat seither sowohl von klinischer, als auch von pathologisch-anatomischer Seite vielfache, erneute Bekräftigung erfahren. MOSCHCOWITZ geht sogar so weit, die These aufzustellen, daß bei genügend langer Dauer jede Fettleber in eine Cirrhose überginge. Auf der anderen Seite bezweifeln DIBLE und DAVIES, daß die Fettleber bei der Entstehung der Cirrhose irgendeine Rolle spiele.

In den letzten Jahren konnte mit Hilfe wiederholter Leberbiopsien nachgewiesen werden, daß nach Fettlebern Cirrhosen entstehen können (LEEVEY, ZINKE, WHITE und GNASSI; SCHIFF, GALL und YOUNG; HARTSOCK und FISHER). Damit ist zwar die grundsätzliche Entscheidung in dieser Frage gefallen, jedoch betrifft sie lediglich die zeitliche Aufeinanderfolge, nicht aber den kausalen Zusammenhang und den morphologischen Ablauf.

Im folgenden haben wir uns die Aufgabe gestellt, unser bioptisch gesichertes Krankengut von Fettlebern klinisch und histologisch zu analysieren, mit besonderer Berücksichtigung jener Faktoren, die für die Cirrhosebildung von Bedeutung sein könnten. Die Fälle wurden dabei so ausgewählt, daß für die festgestellten Leberveränderungen möglichst keine andere Ursache in Frage kam als diejenige, die auch für die Verfettung verantwortlich zu machen war.

Es ist auch heute noch vielfach üblich, die Verfettung nach ihrer Lokalisation im Leberläppchen einzuteilen (zentrale, intermediäre und periphere Verfettung). Es zeigt sich jedoch häufig, daß die Lokalisation in verschiedenen Läppchen variiert und daß sie außerdem oft nicht den gesamten Abschnitt des Läppchens einnimmt, sondern sektorenförmig angeordnet ist [HAMPERL (1); RAPPAPORT].

Wir legen deshalb auf die Lokalisierung der Verfettung weniger Wert als auf ihr Ausmaß und sprechen von einer *disseminierten* Verfettung, wenn nur einzelne Leberzellen betroffen sind, die voneinander durch unverfettetes Parenchym getrennt sind, von *zonaler* Verfettung, wenn sich die Verfettung auf ein zusammenhängendes Areal eines Läppchens beschränkt, sei es nun eine ganze Zone oder nur ein Zonensektor. Von *diffuser* Verfettung sprechen wir, wenn das gesamte Parenchym mehr oder weniger gleichmäßig verfettet ist.

Krankengut und Methodik

Für die Studien wurden nur Patienten herangezogen, die bioptisch eine grobtropfige, zonale oder diffuse Verfettung der Leber aufwiesen. Fälle von disseminierter Verfettung wurden nicht berücksichtigt und ferner wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen gleichzeitig Virushepatitis oder ihre Folgezustände, Tuberkulose, andere akute oder chronische Infektionskrankheiten, Krankheiten des blutbildenden Systems, dekompensierte Herzkrankheiten, Cholangitis, Verschlukterus oder Arzneimittelschäden (Cortisonmedikation) bestanden.

Hundert, vom Oktober 1957 bis zum Mai 1961 fortlaufend beobachtete Fälle, die den obigen Kriterien entsprachen, bilden die Grundlage der Untersuchungen. Bei 81 Fällen handelt es sich um Fettlebern mit vollkommen erhaltener Läppchenstruktur (inklusive von Fällen mit periportal Fibrose), bei 19 Fällen um pseudolobulär umgebaute, verfettete Cirrhosen.

Bei allen Patienten wurde eine genaue Anamnese erhoben und dabei besonderer Wert auf Alkoholkonsum und Eßgewohnheiten gelegt. Die physikalische Untersuchung der Kranken wurde durch die folgenden *Laboratoriumsproben* ergänzt: Serumbilirubin wurde nach der Methode von HEILMEYER bestimmt, Werte über 1,0 mg-% wurden als pathologisch angesehen. Das Weltmannsche Koagulationsband wurde als pathologisch gewertet, wenn es auf 0,35⁰/₁₀₀ CaCl₂ (ohne Anrechnung des Kristallwassers) und darüber verlängert war. Die Thymoltrübung wurde nach der Methode von MACLAGAN angesetzt und an einer Trübungs-Standardreihe nach KINGSBURY u. Mitarb. abgelesen. Werte über fünf Trübungseinheiten galten als pathologisch. Die Thymolfällung wurde nach NEEFE und REINHOLD bewertet. Das Gesamtserumeiweiß wurde nach der Biuretmethode bestimmt. Ein Albumin-Globulin-Quotient unter 1,0 wurde als krankhaft angesehen. Zur Bromsulphaleinclearance wurden 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht injiziert und der Schwund nach 45 min bestimmt. Eine Retention von mehr als 5% galt als pathologisch.

Die *Leberbiopsien* wurden nach der Methode von MENGHINI vorgenommen. Aus Gründen der Therapiekontrolle wurde ein Teil der Patienten mehrfach, in Einzelfällen bis zu sechsmal, punktiert, so daß von den Patienten mit Fettleber insgesamt 125, von denen mit Fetteirrhose insgesamt 23 Biopsien vorliegen. Bei den mehrfach punktierten Patienten waren die Intervalle zwischen den Biopsien im allgemeinen kurz. Nur in acht Fällen betrugen sie sechs bis sechzehn Monate.

Bei sämtlichen Biopsien wurde Material in Carnoyscher Flüssigkeit fixiert, in Paraffin eingebettet und geschnitten.

In der Gruppe der *Fettlebern* handelte es sich um 53 männliche und 28 weibliche Patienten im Alter zwischen 10 und 75 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 52,4 Jahren.

In die Gruppe der *Fetteirrhosen* gehören 17 Männer und zwei Frauen im Alter von 42 bis 68 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 55,8 Jahre.

Unter Alkoholikern verstanden wir jene Personen, die gewohnheitsmäßig täglich die folgenden Mengen alkoholischer Getränke zu sich nahmen: Wir bezeichneten Patienten als mittelschwere Alkoholiker, wenn sie zugaben, täglich mindestens einen halben Liter Wein oder zwei Liter Bier oder einen Achtelliter Schnaps bzw. Kombinationen dieser Getränke in entsprechender Menge zu trinken. Schwerer Alkoholismus wurde bei einem täglichen Konsum von mindestens einem Liter Wein oder vier Liter Bier oder einem Viertelliter Schnaps und darüber angenommen.

Kasuistik

Da weder Raum noch Interesse für die Krankengeschichten und Befunde aller 100 Fälle bestehen kann, haben wir die wesentlichen Daten in den Tabellen 1—3 zusammengefaßt. Darüber hinaus seien hier nur die Krankengeschichten von fünf charakteristischen Fällen wiedergegeben, deren klinisches oder histologisches Verhalten von besonderem Interesse oder für das Verständnis der weiteren Ausführungen von Wichtigkeit sein dürfte.

Fall 1, P. G., 35jähriger Bauarbeiter, der früher außer einer Malariainfektion im Jahre 1943 nie ernstlich krank gewesen war. Er gab an, seit zehn Jahren ungefähr einen Liter Wein täglich zu trinken. Er hatte bis zu seiner aktuellen Krankheit immer reichlich und

auch Fleisch gegessen. Anfang September 1957 hatten schlechter Appetit und Müdigkeit eingesetzt. Einen Monat später war ihm eine dunkelbraune Verfärbung des Harnes und gleichzeitig eine Gelbfärbung der Haut aufgefallen. Zur selben Zeit hatten dumpfe, drückende Schmerzen im rechten Oberbauch begonnen. Aus Ekel vor Speisen hatte er nur mehr sehr wenig gegessen und innerhalb von acht Wochen 12 kg an Gewicht verloren, seinen gewohnten Alkoholkonsum hatte er beibehalten.

Bei der Aufnahme am 25. Oktober 1957 fand sich ein stark abgemagerter, deutlich ikterischer Patient. Bei 176 cm Körpergröße betrug das Gewicht 49,1 kg. Brust und Bauch waren haarlos, der Ansatz der Schambehaarung von femininem Typ. Der Nabel befand sich unterhalb der Mitte zwischen Schwertfortsatz und Symphyse. Sonst fanden sich

im Bereiche der äußeren Decke keine Besonderheiten. Die Leber war in der rechten Medioclaviculärlinie zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, von vermehrter Konsistenz und etwas druckschmerzhaft. Die Milz schien perkutorisch vergrößert, war aber nicht palpabel. Der übrige physikalische Befund brachte nichts Wesentliches. Ein Ascites war ebenso wie Oesophagusvaricen nicht nachweisbar.

Laboratoriumsbefunde.

Im Harn Bilirubin deutlich positiv, Urobilinoide vorhanden. Serumbilirubin 9,4 mg-% direkter Reaktion, Weltmannsches Koagulationsband 0,3⁰/₀₀, Thymoltrübung 14 E, Thymolflockung 1+, Gesamteiweiß 5,6 g-%, Albumin

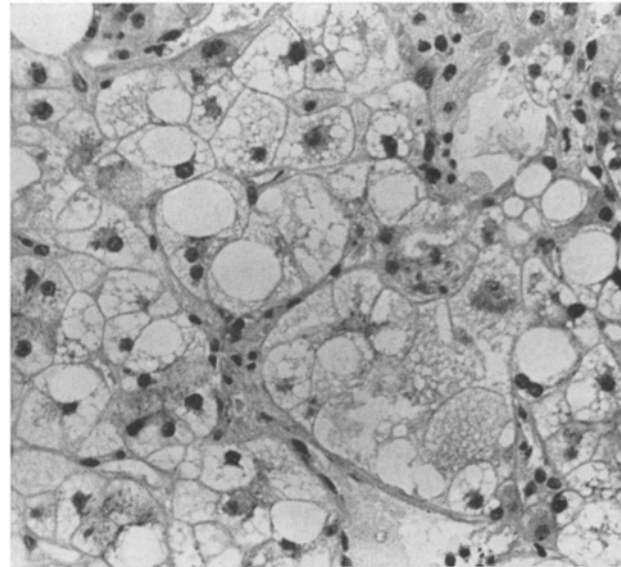


Abb. 1. Fall 1, 35jähriger, mittelschwerer Alkoholiker. Zentralvene (Mitte, unten) durch die vergrößerten und abgerundeten, hydropisch degenerierten, zum Teil zerfallenden Leberzellen eingedellt. Fein- bis grobtropfige Verfettung. Hämatoxylin-Eosin, 200:1

2,3 g-%, Globuline 3,3 g-%, Gesamtcholesterin 350 mg-%, Reststickstoff 18,4 mg-%, Prothrombinzeit 78%.

Die erste *Leberbiopsie* (Nr. 9202) vom 28. Oktober 1957 zeigte ein eigenartiges, außerordentlich buntes histologisches Bild (Abb. 1). Die Leberzellen waren durchwegs stark vergrößert, abgerundet oder polygonal begrenzt. Das Cytoplasma zeigte kleinste, zart basophile Granula, die in einer feinen Wabenstruktur angeordnet waren. Die Vacuolen enthielten kein färbbares Material, weder Glykogen noch Fett und erschienen wie leer (hydropische Degeneration). Neben den feinen Vacuolen zeigten diese Leberzellen in verschiedenen Läppchenabschnitten eine schwere, vorwiegend grobtropfige Verfettung. Die Zellkerne lagen meist im Zellzentrum. Sie konnten annähernd normal erscheinen, wiesen häufig eine Wandhyperchromatose und grobe Chromatinkörner auf oder waren vereinzelt auch pyknotisch. Vielfach waren sie jedoch auch kaum mehr färbbar, verdämmerten und man sah häufig Zellen mit gerade noch erkennbaren Kernresten und auch kernlose Elemente. Häufig führten die hellen Leberzellen grobe, stark basophile, rundliche bis stäbchenförmige Granula, gelegentlich große, gelbgrüne Körner (offenbar Bilirubin) und vereinzelt auch Hämosiderin. Nicht selten beherbergten sie in Kernnähe bandförmige oder verzweigte Massen, die bei Hämatoxylin-Eosinfärbung einen schmutzigen roten, bei Mallory's Säurefuchsin-Anilinblaufärbung einen leuchtend purpurroten Farbton annahmen („alkoholisches Hyalin“). Zwischen den hellen Leberzellen eingestreut fanden sich einzelne Parenchymzellen mit deutlich acidophilem Cytoplasma und mehr oder weniger pyknotischen Kernen (acidophile Degeneration).

Stellenweise umschlossen die Leberzellen ausgedehnte Gallenkapillaren, die von Gallenzylindern erfüllt waren.

Häufig waren degenerierte Leberzellen zu beobachten, die in krümeligem Zerfall begriffen waren. Dieser Zerfall schien schon einige Zeit vor sich zu gehen, da einerseits in weiten Gebieten die Leberzellbalkenstruktur aufgehoben war und nur mehr einzelne, dissoziierte, degenerierte Leberzellen zwischen erweiterten oder kollabierten Sinusoiden anzutreffen waren (Abb. 2), andererseits durch vollständigen zonalen Untergang von Leberzellen und Kollaps der Gitterfaserstrukturen bindegewebige Straßen entstanden waren, welche Periportalfelder miteinander verbanden oder die Läppchen ganz oder teilweise durchschnitten. Eine Kollagenisierung der kollabierten Gitterfasern hatte noch nicht eingesetzt,

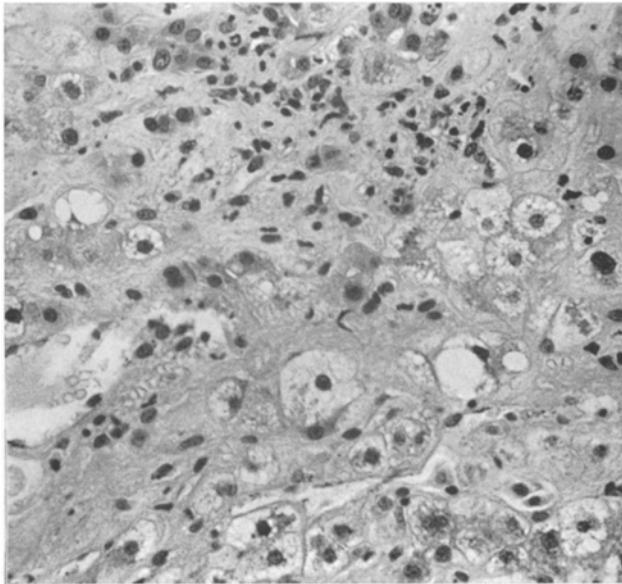


Abb. 2. Fall 1. Auflösung der Plattenstruktur nach disseminiertem Untergang hydropisch degenerierter Leberzellen am Rande eines Periportalfeldes (oben). Die Sinusoide teils kollabiert, teils erweitert. Hämatoxylin-Eosin, 200:1

sie waren durchwegs noch zart und fein gewellt. Der sehr feinkörnige, krümelige Zerfall der Leberzellen schien Abtransport oder Phagocytose zu begünstigen, da freier Detritus relativ spärlich zu beobachten war, mit Ausnahme von in Freiheit gesetztem „alkoholischem Hyalin“, das sich häufiger in den Zerfallsbezirken fand. Hier fielen ferner zahlreiche Nester histiocytär umgewandelter Kupfferzellen auf, die ein feinkörniges, graugelbes Pigment, daneben aber auch Hämosiderin und Gallenpigmentkörner speicherten. Im übrigen zeigten die Kupfferzellen geschwollene Kerne, waren vielleicht auch etwas vermehrt, schienen aber, verglichen mit der Schwere der Parenchymveränderung, verhältnismäßig wenig beteiligt zu sein. Dagegen fanden sich häufig, manchmal knötchenförmig angeordnete Ansammlungen segmentkerniger Leukocyten innerhalb des geschädigten Parenchyms (Abb. 3). Die Parenchymregeneration war überaus lebhaft. Die jungen, dunklen, kleinen Elemente mit ein bis zwei chromatinreichen Kernen fanden sich teils einzeln im Bereiche des dissoziierten Parenchyms (Abb. 2), teils in großen Formationen, die Degenerationszonen durchwachsend (Abb. 3).

Die Periportalfelder waren durch Zerfall und Kollaps angrenzender Parenchymbezirke vielfach verbreitert. Sie wiesen mäßig reichlich Gallengangsregenerate auf und waren schütter, vorwiegend mit segmentkernigen Leukocyten infiltriert.

Ergebnis. Diffuse Hepatitis mit vorwiegend hydropischer, nekrotisierender Leberzelldegeneration.

Der Patient wurde lediglich mit Alkoholentzug, Bettruhe, einer eiweiß- und kohlenhydratreichen, fettarmen Diät und oralen Gaben eines wäßrigen Leberextraktes behandelt. Vom sechsten Behandlungstag an setzten Harnflut und Abblassen der Gelbsucht (die einen

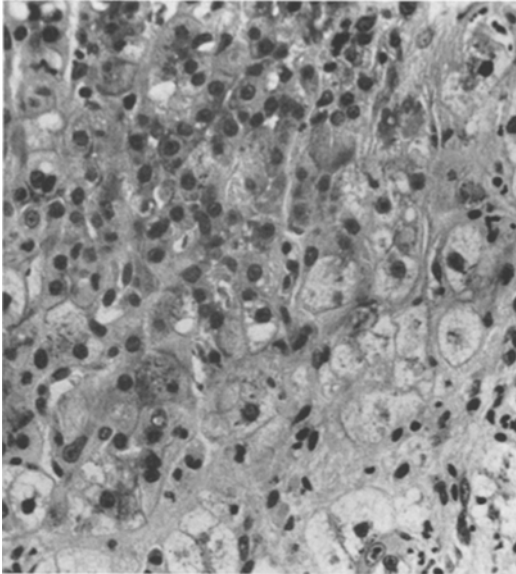


Abb. 3. Fall 1. Junge Leberzellen, welche das dissoziierte, degenerierte Parenchym durchwachsen.
Hämatoxylin-Eosin, 200:1

Monat lang unverändert bestanden hatte) ein. Am 15. Behandlungstag betrugen Serumbilirubin 2,18 mg-% direkt verzögerter Reaktion, Thymoltrübung 6 E, Thymolflockung 1+, Weltmannsches Koagulationsband 0,35⁰/₀₀, Gesamteiweiß im Serum 6,1 g-%, Albumin 3,05 g-%, Globuline 3,05 g-%, Serumcholesterin 275 mg-%. Am 30. Behandlungstage konnte der Patient, der 7,5 kg an Gewicht zugenommen hatte, nach vollständigem Schwinden der Gelbsucht entlassen werden.

Fünf Tage vorher, am 19. November 1957, war eine zweite *Leberbiopsie* (Nr. 9233) vorgenommen worden, welche die erstaunliche Besserung auch in anatomischer Hinsicht bestätigte:

Die Leberzellen wiesen zum Großteil wieder ihre gewöhnliche bzw. fast ihre gewöhnliche Färbbarkeit, Beschaffenheit und Größe auf. Die Verfettung beschränkte sich auf einzelne, disseminierte, grobe Tropfen, so daß das Parenchym auf weite Strecken wieder einen annähernd normalen Eindruck machte (Abb. 4). „Alkoholisches Hyalin“ war noch nachweisbar, jedoch viel spärlicher

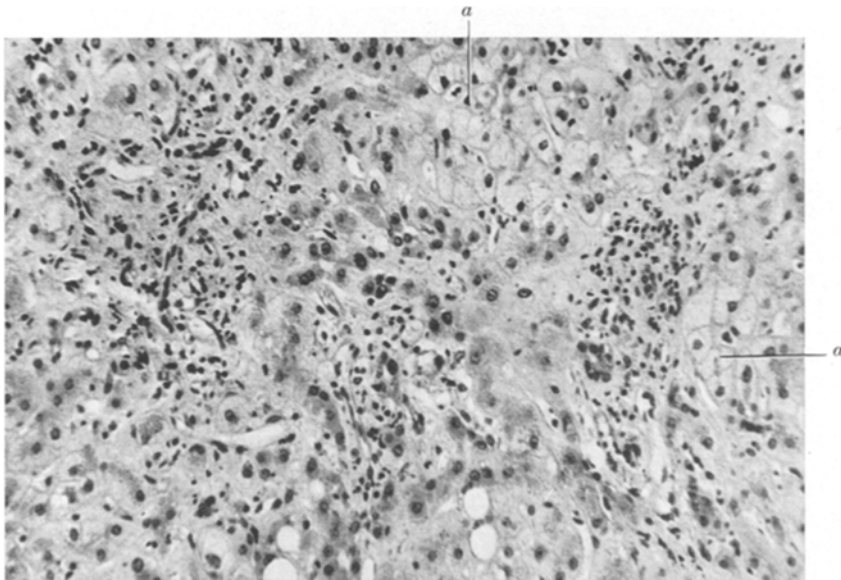


Abb. 4. Fall 1, drei Wochen nach Alkoholentzug. Leberzellen überwiegend von normaler Größe und Färbbarkeit. Bei *a* finden sich noch Gruppen aufgehellter Leberzellen. Die Verfettung weitgehend geschwunden. Das Parenchym durch drei entzündlich infiltrierte Narbenfelder unterteilt.
Hämatoxylin-Eosin, 100:1

als in der ersten Biopsie. Segmentkernige, leukocytaire Infiltrate waren nicht mehr zu beobachten. Die hydropisch degenerierten Leberzellen fanden sich nur mehr in kleinen Gruppen (Abb. 4). Sie befanden sich ebenso wie vereinzelte Nester pigmentbeladener Histocyten in der unmittelbaren Nachbarschaft der früheren Nekroseareale.

Die kollabierten Nekrosen hatten, wie schon im Vorpunktat zu erkennen gewesen war, zu einer Vergrößerung und sternförmigen Konfiguration der Periportalfelder geführt sowie zu fleck- und bandförmigen bindegewebigen Arealen (Abb. 4), die Periportalfelder untereinander verbanden oder das Parenchym so durchschnitten, daß es stellenweise zu einer Isolierung von kleinen und größeren Parenchymkomplexen gekommen war. In diesen kollabierten Nekrosebezirken fand sich noch keine deutliche Kollagenisierung der Gitterfasern, sie wiesen, ebenso wie die Periportalfelder, eine gemischtzellige, entzündliche Infiltration auf.

Ergebnis. Frische, beträchtliche periportale Fibrose mit stellenweiser Zerstörung der Läppchenstruktur.

Zusammenfassung. Ein langjähriger Alkoholiker erkrankte mit Appetitlosigkeit, beträchtlicher Gewichtsabnahme und später mit Gelbsucht. Der klinische Befund entsprach ungefähr dem einer mittelschweren Virushepatitis. Histologisch fand sich jedoch in einer Fettleber eine schwere hydropische Leberzelldegeneration mit ausgedehnten, diffusen Parenchymnekrosen (subakute alkoholische Leberdystrophie; CAROLI, MAINGUET und RICORDEAU). Nach dreiwöchiger Behandlung, deren wesentliches Moment der Alkoholentzug gewesen sein dürfte, hatte sich das Parenchym wieder weitgehend erholt, offenbar begünstigt durch die ungewöhnlich gute Regenerationstendenz. Die kollabierten Parenchymnekrosen hatten jedoch zu einer starken Verbreiterung der Periportalfelder und stellenweise zu einer Zerstörung der Läppchenstruktur durch Isolierung von Parenchymkomplexen geführt. Es war die Beobachtung dieses ungewöhnlichen Falles gewesen, welche die weiteren, hier vorliegenden Untersuchungen veranlaßt hatte.

Fall 11, Sch. F., 40jähriger Vertreter, schwerer Trinker seit seinem 20. Lebensjahr. Gegenwärtiger Alkoholkonsum 2 Liter Wein, 2 Liter Bier, ein halber Liter Rum, dazu noch verschiedene andere Schnäpse. Der Patient war bei gutem Appetit, Ernährung und Eiweißzufuhr erschienen ausreichend. Er klagte über Schlaflosigkeit, Schwitzen und neuralgiforme Schmerzen in Schultern und Armen. Bei der ambulanten Untersuchung fand sich ein pastöser, fettleibiger Patient mit männlichem Behaarungstyp. Kein Ikterus, kein Ascites, keine suspekten Hautveränderungen. Die Leber war mächtig vergrößert, mit stumpfem Rand handbreit unter dem rechten Rippenbogen tastbar, von vermehrter Konsistenz und leicht druckempfindlich. Die Milz war nicht palpabel. Die Nervenstämme waren an den oberen Extremitäten druckempfindlich.

Laboratoriumstests. Serumbilirubin 0,57 mg-% indirekter Reaktion, Weltmannsches Koagulationsband 0,4⁰/₀₀, Thymoltrübung 8 E, keine Flockung, Gesamtserumeiweiß 8,1 g-%, Albumin 4,55 g-%, Globuline 3,55 g-%, Bromsulphaleinclearance 16%.

Die *Leberbiopsie* (Nr. 9380) zeigte die Läppchenstruktur erhalten. In den Läppchenzentren bestand ein umschriebener Leberzellausfall mit schütterer, chronisch-entzündlicher Infiltration und teilweisem Kollaps der Gitterfaserstrukturen. Die Nekrosezonen waren von einem Areal grobtropfig verfetteter Leberzellen kranzförmig umgeben (die Veränderungen entsprechen den in Abb. 12 gezeigten). Vorwiegend in diesem Bereich fanden sich außerdem Leberzellen, die reichlich sog. alkoholisches Hyalin enthielten sowie Elemente mit tropfig entmischtem Cytoplasma. Im Verfettungsbereich waren vereinzelte, umschriebene Ansammlungen kleiner Rundzellen zu beobachten. Die verbreiterten Periportalfelder wiesen eine dichte, chronisch-entzündliche Infiltration auf, ihr kollagenes Bindegewebe war nicht wesentlich vermehrt.

Zusammenfassung. Einer der schwersten Alkoholiker dieser Serie bot klinisch außer einer beträchtlichen Hepatomegalie keine Besonderheiten. Histologisch fand sich eine zonale Fettleber mit zentrolobulären Parenchymnekrosen und schwerer, chronisch-entzündlicher Reaktion in den Periportalfeldern. Nach

Alkoholkarenz schwanden die subjektiven Beschwerden und bildete sich die Lebervergrößerung innerhalb Monatsfrist vollkommen zurück.

Fall 22, St. A., 32jähriger Bauingenieur, der bis zum 25. Lebensjahr abstinent lebte, aber bis zu 25 Tassen Bohnenkaffee im Tag trank. Seither steigender Alkoholkonsum, seit drei Jahren täglich ein Viertelliter Rum, ein halber Liter Gin, ein halber Liter Rotwein, mehrere Gläser Kognak. Die morgendliche Übelkeit bekämpfte der Patient mit mehreren Gläschen Schnaps und nahm kein Frühstück zu sich. Er aß meist nur abends, lebte jedoch infolge Ekels vor Fleischspeisen extrem eiweißarm, vorwiegend von Kohlenhydraten und Gemüsen. Tage, an denen er überhaupt nichts aß, waren keine Seltenheit. Er klagte über Magendrücken, Schlaflosigkeit und morgendliches Erbrechen. Bei der ambulanten Untersuchung war der Patient betrunken und machte einen stark herabgekommenen Eindruck. Das Gesicht war gedunsen, es bestand ein beträchtlicher feinschlägiger Tremor der Finger. Männlicher Behaarungstyp, kein Ikterus, keine Gefäßspinnen, kein Palmarerythem. Die Leber war zwei Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar, scharfrandig und druckschmerzhaft, die Milz war nicht palpabel. Kein Ascites, keine Zeichen von Pfortaderstauung. Die Nervenstämme an den Extremitäten waren stark druckempfindlich.

Laboratoriumsproben. Serumbilirubin 1,8 mg-% direkt verzögerter Reaktion, Weltmannsches Koagulationsband 0,35‰, Thymoltrübung 4 E, keine Flockung, Gesamteiweiß im Serum 7,65 g-%, Albumin 4,7 g-%, Globuline 2,95 g-%, Bromsulphaleinclearance 9%.

Die *Leberbiopsie* (Nr. 9600) zeigte außer einer schweren, diffusen, grobtropfigen Verfettung keine Besonderheiten. Die Läppchenstruktur war erhalten, degenerativ entzündliche Veränderungen im Parenchym fehlten vollständig. Die Periportalfelder waren unauffällig.

Zusammenfassung. Ein weiterer schwerster Alkoholiker dieser Serie. Die extrem ungünstige Ernährungssituation und der deutlich pathologische klinische Befund ließen schwere Leberveränderungen erwarten. Die Leberbiopsie deckte jedoch lediglich eine diffuse Verfettung auf. Alkoholkarenz (die nur vorübergehend eingehalten wurde) brachte eine vollständige Normalisierung des klinischen Bildes.

Fall 27, T. E., 43jährige Artistin, die angab, seit 1952 täglich einen Liter Wein zu trinken. 1956 sei sie auf einen Viertelliter Kognak täglich übergegangen, da der Weingenuß Durchfälle hervorgerufen hätte. Seit Juni 1958 seien Appetitlosigkeit, Erbrechen und neuerlich schleimige Durchfälle aufgetreten. Am 16. Dezember 1958 sei ihr eine Gelbfärbung der Skleren aufgefallen, weswegen sie zwei Tage später die Klinik aufsuchte. Sie gab an, tagsüber fast nichts zu essen und erst abends größere Mahlzeiten zu sich zu nehmen, hauptsächlich Fleischspeisen. Sie hätte im letzten halben Jahr weder Injektionen bekommen, noch wäre sie mit Gelbstichtigen zusammengetroffen.

Bei der Aufnahme fand sich nur mehr ein geringer Subikterus der Skleren, der bereits am nächsten Tag geschwunden war. Sonstige Hautveränderungen wurden vermißt. Die scharfrandige Leber war in der Medioclavicularlinie einen Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar und fühlte sich deutlich derb an. Die Milz erschien perkutorisch vergrößert, war aber nicht palpabel. Die übrige physikalische Untersuchung blieb ohne Ergebnis.

Laboratoriumsbefunde. Blutbild ohne Besonderheiten, im Harn Bilirubin negativ, Urobilinoide nicht vermehrt. Serumbilirubin 2,85 mg-% direkter Reaktion, Weltmannsches Koagulationsband 0,6‰, Thymoltrübung 2 E, Thymolflockung negativ, Gesamtserumeiweiß 7,55 g-%, Albumin 4,9 g-%, Globuline 2,65 g-%, Gesamtcholesterin im Serum 220 mg-%, Prothrombinzeit 70%, Senkung nach WESTERGREEN 12/30 mm nach einer und zwei Stunden. Zwei Tage nach der Klinikaufnahme wurde die Leberbiopsie durchgeführt. Nach fünf Beobachtungstagen wurde die Patientin entlassen, nachdem das Serumbilirubin auf 1,15 mg-% indirekter Reaktion abgesunken war.

Die *Leberbiopsie* (Nr. 9664) brachte einen unerwarteten Befund: Es fanden sich ausgedehnte, entepithelierte und kollabierte Läppchenbezirke nach centrolobulären Parenchymnekrosen, die sich weit in die intermediäre Zone hinein erstreckten und stellenweise sogar bis an die Periportalfelder heranreichten (Abb. 5). In den Nekrosebezirken bestand eine mäßig dichte, zellige Infiltration aus segmentkernigen Leukocyten und kleinen Rundzellen. Hier und in den unmittelbar angrenzenden Parenchymbezirken war eine deutliche Kollageni-

sierung der Gitterfasern festzustellen (Abb. 6). Die Ränder der entepithelisierten Zonen wurden kranzförmig von schwer degenerierten, zum Teil in Zerfall begriffenen Leberzellen eingenommen. Ähnliche, schwer geschädigte Leberzellen fanden sich vereinzelt auch noch innerhalb des Nekrosebereiches. Die degenerierten Leberzellen zeigten hauptsächlich die Zeichen der hydropischen Degeneration (Abb. 6), zum Teil fanden sich auch helle Parenchymzellen, deren Cytoplasma unscharf begrenzte, acidophile Tropfen mit annähernd regelmäßiger Verteilung beherbergte (tropfige Entmischung). Vereinzelt waren auch acidophil degenerierte Leberzellen zu beobachten. Viele der geschädigten Leberzellen beherbergten „alkoholisches Hyalin“, einzelne auch Einschußkörper nach Art cytoplasmatischer roter

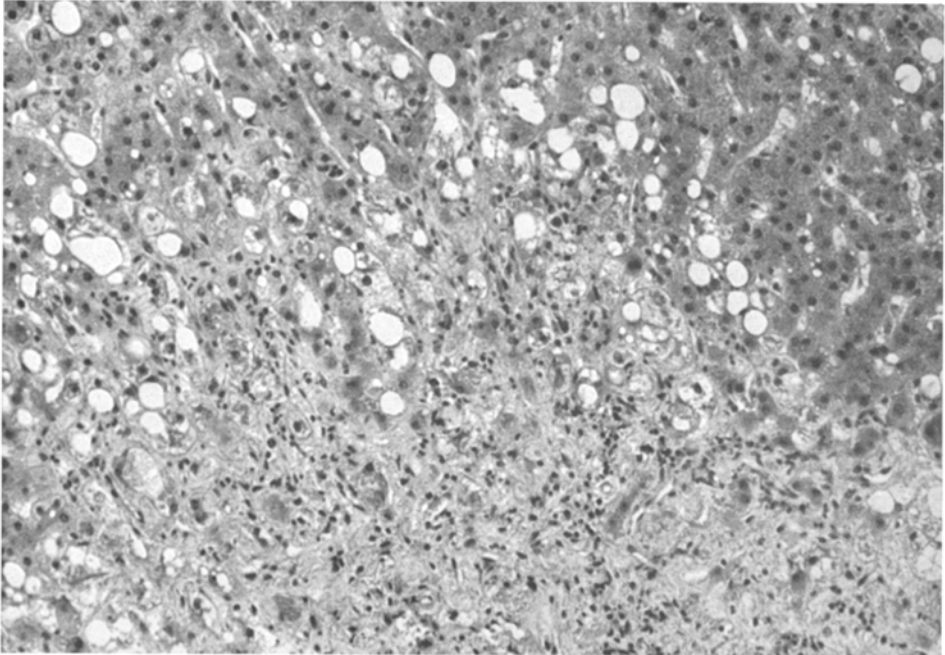


Abb. 5. Fall 27, 43jährige, schwere Alkoholikerin. Ausgedehnte, centrilobuläre, kollabierte Parenchymnekrose, von degenerierten und grobtropfig verfetteten Leberzellen umgeben. Außerhalb dieser Zone sind Parenchym und Kupferzellen vollkommen intakt. Hämatoxylin-Eosin, 100:1

Körper (Abb. 7). Die degenerierten Leberzellen und auch das benachbarte Parenchym wiesen eine beträchtliche, vorwiegend grobtropfige Verfettung auf. Außerhalb davon erschienen die peripheren Läppchenabschnitte völlig unverändert: Die Leberzellen waren unauffällig, entzündliche Veränderungen oder eine Mobilisierung des Kupferzellapparates wurden vermißt. In den Periportalfeldern bestand eine schütterere, segmentkernig-kleinrundzellige Infiltration und fanden sich einzelne Gallengangsregenerate.

Zusammenfassung. Bei einer schweren Alkoholikerin trat nach einem halbjährigen Vorstadium mit gastrointestinalen Störungen eine sehr leichte und flüchtige Gelbsucht auf. Klinisch war der komplett negative Ausfall der Serum-Labilitätsproben auffällig. Histologisch fanden sich schwerste centrilobuläre Parenchymnekrosen, die offenbar in einem hydropisch degenerierten, verfetteten Parenchym stattgefunden hatten. Das Ausmaß der Parenchymzerstörung kam dem bei maligne verlaufender Virushepatitis nahe. Der vorliegende Fall unterschied sich jedoch von einer Virushepatitis dadurch, daß Parenchym und Reticuloendothel außerhalb des Schädigungsbereiches vollkommen intakt und unverändert erschienen. Die beträchtliche Kollagenisierung von Gitterfasern im

Nekrosebereich könnte darauf hinweisen, daß es sich um einen länger dauernden Krankheitsprozeß handelte.

Fall 81¹, W. G., 70jähriger Rentner, leidet seit fünf Jahren an Appetitlosigkeit, Müdigkeit, uncharakteristischem Druckgefühl im rechten Oberbauch. Seine Beschwerden hatten bereits

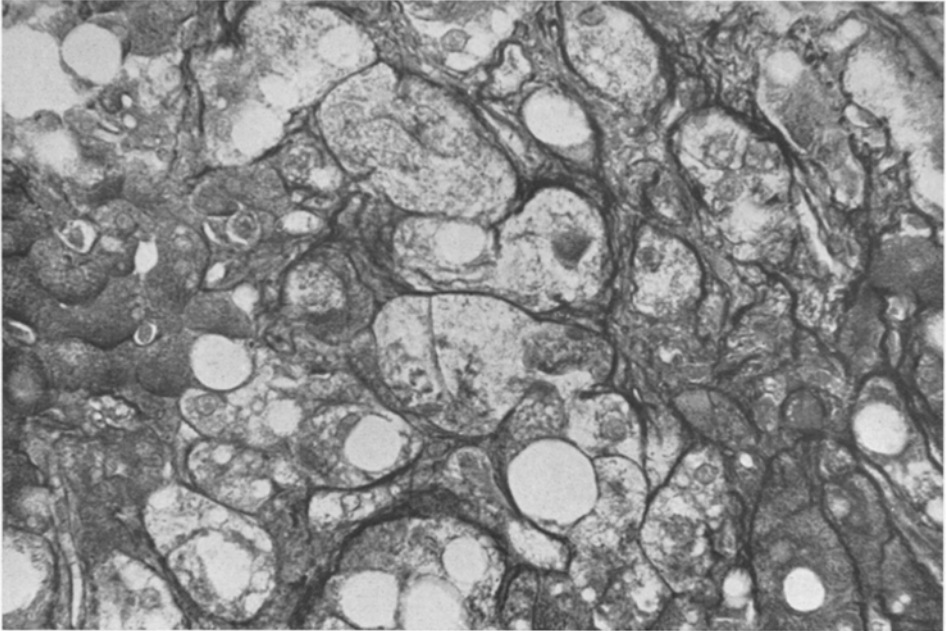


Abb. 6. Fall 27. Hydropisch degenerierte, zum Teil verfettete Leberzellen am Rande der Nekrosezone. Kollagenisierung der Gitterfasern. MALLORYS Säurefuchsin-Anilinblau, 250:1

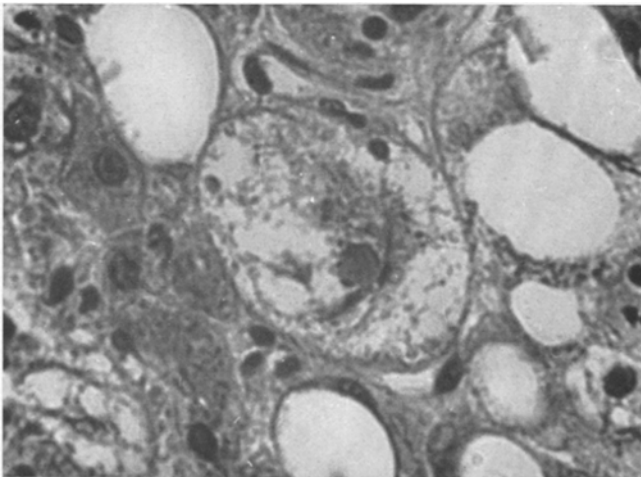


Abb. 7. Fall 27. Hydropisch degenerierte, kernlose Leberzellscholle mit acidophilem Einschußkörper. Hämatoxylin-Eosin, 500:1

vor viereinhalb Jahren zu einer Krankenhausaufnahme geführt, bei der erstmalig die vergrößerte Leber festgestellt und eine Leberbiopsie vorgenommen worden war. Wie der Patient

¹ Herrn Prof. Dr. G. A. MARTINI und Herrn Dr. W. DÖLLE, Hamburg, sind wir für die Überlassung dieses Falles zu besonderem Dank verpflichtet.

und seine Angehörigen übereinstimmend angaben, hatte er Alkohol nur zu besonderen Gelegenheiten und in mäßiger Menge zu sich genommen, seit Bekanntwerden seiner Lebererkrankung lebte er vollkommen abstinent. Die Ernährung war qualitativ und quantitativ ausreichend, seit fünf Jahren aß der Patient fettarm. Die Anamnese bot keine wesentlichen Aufschlüsse. Im Februar 1961 fand sich der Patient, in dessen Befinden trotz pedantisch eingehaltener Diät und reichlicher Einnahme verschiedener Leberextrakte keine Änderung eingetreten war, neuerlich in der Klinik ein.

Es fand sich ein Patient in gutem Ernährungszustand. Männlicher Behaarungstyp. Die Leber war drei Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar, von vermehrter Konsistenz und leicht druckempfindlich. Die Milz erschien nicht vergrößert. Laboratoriumstests: Serumbilirubin 0,9 mg-%, Thymolprobe 3 E, keine Flockung, Albumin/Globulin-Quotient 0,7, keine Bromsulphaleinretention, Serumcholesterin 176 mg-%.

Die *Leberbiopsie* (Nr. 714/61) zeigte eine eigentümliche Veränderung des Leberparenchyms. Die Leberzellen waren sämtlich vergrößert, meist polygonal gestaltet. Die Zellgrenzen waren auffallend deutlich, da die spärlichen basophilen Granula zum Teil der Zellmembran angelagert waren. Zum anderen Teil gruppierten sie sich um den zentral gelegenen Leberzellkern. Sonst färbte sich das Cytoplasma nicht an, so daß die Zellkerne im Leeren zu schwimmen schienen. Diese Zellveränderung war weder durch den Gehalt an Fett noch Glykogen bedingt; stellenweise fand sich eine zusätzliche, zonale, grobtropfige Verfettung. Die Sinusoide waren infolge der Leberzellvergrößerung stark eingeeengt, oft kaum zu erkennen. Die Periportalfelder waren scharf begrenzt, mäßig dicht kleinrundzellig infiltriert und erschienen etwas verbreitert.

Die nachträglich angeforderte, vor viereinhalb Jahren vorgenommene Leberbiopsie zeigte einen völlig identischen Befund.

Zusammenfassung. Seit viereinhalb Jahren stationäre Leberveränderung, die mit der von ALBOT u. Mitarb. erstmals beschriebenen und abgebildeten *hépatite alcoolique cytolytique* bzw. *stéatosique subaiguë* bis ins Detail übereinstimmt, wobei es sich jedoch hier um einen Nichtalkoholiker handelt.

Ergebnisse

I. Fettleber

Von den vermutlichen *Ursachen der Leberverfettung* steht chronischer Alkoholismus an erster Stelle. Er dürfte fast in der Hälfte der Fälle für diese Veränderung verantwortlich sein (Tabelle 1). 24 Fälle waren nach unserer Einteilung als mittelschwere, 14 als schwere Alkoholiker zu klassifizieren. Bei neun Patienten war der Alkoholismus durch eine Porphyria cutanea tarda kompliziert, in einem durch einen Diabetes mellitus.

Die Zuckerkrankheit stellte mit 21 Fällen das zweitgrößte Kontingent. Bei zwölf Fällen lagen Mastfettsucht, „unkomplizierte“ Porphyria cutanea tarda, Carcinom und essentielle Hyperlipämie vor. Schließlich befindet sich in unserem Krankengut ein Fall von schwerer intestinaler Resorptionsstörung bei einem zehnjährigen Mädchen mit Zustand nach ausgedehnter Dünndarmresektion. Zehnmal konnte keine Ursache für die bestehende Fettleber ermittelt werden. Sieben Diabetiker, zwei Patienten mit „unkomplizierter“ Porphyria cutanea tarda und sechs Patienten, bei denen die Fettleber einen Zufallsbefund darstellte, gaben zwar an, ständig Alkohol zu trinken, doch lag die zugegebene Menge unterhalb des oben angegebenen Mindestmaßes.

Die Alkoholiker stammten zum größten Teil aus den ostösterreichischen Weinbaugebieten, vorwiegend handelte es sich um Weinbauern, zum kleineren Teil um Landarbeiter. Deshalb überwogen in unserem Krankengut auch die

Tabelle 1. Zahlenmäßige Übersicht über vermutliche Ursache und Ausmaß der Verfettung sowie Häufigkeit der verschiedenen histologischen Veränderungen

Ursachen	Zahl der Fälle	Parenchymveränderungen										Periportale Veränderungen			
		Verfettung		knötchenförmige Infiltrate	Leberzelldegenerationen						Nekrosen	Hämiosiderose	entzündliche Infiltration	bindegewebige Verbreiterung	
		zonal	diffus		„alkoholisches“ Hyalin	acidophile Degeneration	Rote Körper	hydropische Degeneration	tropfige Entmischung	krümeliger Zerfall					
Alkoholismus															
a) mittelschwer . . .	24 ¹	17	7	19	8	7	7	10	6	1	10	6	16	15	
b) schwer	14 ²	10	4	12	4	5	1	4	4	2	9	1	6	10	
Diabetes mellitus . .	21	17	4	12	—	1	1	3	5	—	5	—	7	5	
Porphyria cutanea tarda	3	3	—	2	—	1	1	1	2	—	2	1	3	3	
Mastfettsucht	4	4	—	2	—	—	—	1	—	—	—	—	2	1	
Maligne Geschwülste . .	3 ³	3	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	
Essentielle Hyperlipämie . .	1	1	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	1	1	
Zustand nach Dünndarmresektion . .	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Ungeklärt	10	8	2	8	—	1	—	3	3	1	—	—	5	5	
Summe	81	63	18	56	12	15	10	24	21	4	26	8	40	40	

¹ Davon 8 Fälle mit Porphyria cutanea tarda (P), 1 Fall mit Diabetes (D).² Davon 1 P, 1 D. ³ Davon 1 D.

reinen Weintrinker (23 Patienten), während 15 neben Wein auch Bier und/oder Schnaps tranken. Eine Mangelernährung spielte praktisch keine Rolle. Sämtliche Patienten waren entweder gut situierte Grundbesitzer oder gingen einer geregelten, gut bezahlten Beschäftigung nach und lebten in einem relativ geordneten Haushalt. Dementsprechend wurde auch der Eiweißgehalt der Nahrung als ausreichend bis reichlich angegeben, mit Ausnahme eines Patienten (Fall 22).

Das führende und oft einzige *klinische Zeichen* war die Vergrößerung der Leber. Sie konnte in 69 von 81 Fällen nachgewiesen werden. Die Leber überragte den rechten Rippenbogen im Bereich der Medioclavicularlinie um einen Querfinger bis über Handbreite. Sie war zumeist nicht oder nur leicht druckschmerzhaft, ihr Rand erschien im allgemeinen eher stumpf, gelegentlich aber auch scharf, die Konsistenz war fast immer mäßig bis deutlich vermehrt. Oft war es die Lebervergrößerung gewesen, welche die Leberbiopsie und damit die Aufdeckung der Fettleber veranlaßt hatte. Bei zwei Patienten bestand ein vorübergehender, deutlicher Allgemeinikterus, bei drei weiteren ein Subikterus, lediglich mit Gelbfärbung der Skleren. Die Milz erschien bei Perkussion mehrfach vergrößert, war aber in keinem Fall tastbar. Ascites und Zeichen für einen bestehenden Kollateralkreislauf wurden vermißt. Gefäßspinnen oder Palmarerythem waren nur so vereinzelt zu beobachten, daß ihr Vorkommen die allgemeine Häufigkeit dieser Veränderungen kaum überstiegen haben dürfte.

Laboratoriumstestes ergaben in 63 von 81 Fällen einen pathologischen Befund, wobei zu betonen ist, daß die Werte zumeist nur wenig jenseits der oberen Grenze

des Normalen lagen bzw. nur mäßig pathologisch ausfielen (Tabelle 2). Lediglich bei neun Fällen brachten sie ein Resultat, wie es vergleichsweise bei einer floriden, leichten bis mittelschweren Virushepatitis erhalten werden kann.

Die Häufigkeit und das Ausmaß, mit denen die verschiedenen Laboratoriums-proben einen positiven Ausfall zeigten, sind in Tabelle 2 und Abb. 14 wiedergegeben. Die Bromsulphaleinclearance gibt mit Abstand die häufigsten positiven Resultate, gefolgt vom Serumbilirubin, der Thymoltrübung, dem Weltmannschen Koagulationsband, der Thymolflockung und dem Albumin/Globulin-Quotienten.

In 23 Fällen fiel nur eine der Proben pathologisch aus und zwar wiederum am häufigsten die Bromsulphaleinclearance, dann das Serumbilirubin, das Weltmannsche Koagulationsband und der Albumin/Globulin-Quotient. Zwei bis drei Tests waren in 30 Fällen, vier bis sechs in zehn Fällen positiv (Abb. 16).

Tabelle 2. *Häufigkeit und Ausmaß des pathologischen Ausfalles der einzelnen Laboratoriums-proben bei 81 Fettlebern und 19 Fettcirrhosen*

Probe	Fettlebern			Fettcirrhosen		
	Zahl der pathologisch reagierenden Fälle	stärkste Veränderung	Durchschnittswert	Zahl der pathologisch reagierenden Fälle	stärkste Veränderung	Durchschnittswert
Serumbilirubin ¹ . .	32	9,4 mg-%	2,0 mg-%	11	4,3 mg-%	2,45 mg-%
Weltmannsches Koagulationsband	24	0,2 ⁰ / ₀₀	0,324 ⁰ / ₀₀	10	0,2 ⁰ / ₀₀	0,3 ⁰ / ₀₀
Thymoltrübung . .	26	16 T.E.	9,9 T.E.	7	16 T.E.	10,7 T.E.
Thymolflockung . .	21	++	1,66+	4	4+	3,5+
Albumin-Globulin-Quotient	20	0,49	0,83	9	0,26	0,62
Bromsulphalein . .	56	35,0%	14,8%	14	30,4%	18,4%

¹ Ausfall der Serumbilirubinreaktion nach VAN DEN BERGH bei Fettlebern und Fettcirrhosen (in Klammer): direkt 3 (5), verzögert 16 (2), indirekt 7 (3).

Histologische Veränderungen. Bei 63 Fällen fand sich eine zonale, bei 18 eine diffuse, grobtropfige *Verfettung*. Die alkoholische Fettleber bildet sich nach Alkoholkarenz in erstaunlich kurzer Zeit zurück (Abb. 8). Fettlebern andersartiger Genese bleiben auch nach eiweißreicher Diät und Verabreichung von Leberextrakten unverändert [THALER (4)].

Neben der Verfettung fanden sich häufig Leberzellveränderungen, die offensichtlich ernster zu bewerten sind. Diese Veränderungen waren auffallenderweise vielfach außerhalb der verfetteten Areale zu beobachten.

Noch relativ harmlos schien eine Veränderung zu sein, die von MALLORY als „*alkoholisches Hyalin*“ beschrieben wurde. Es handelt sich um bandförmige, oft hirschgeweihartig verzweigte, gelegentlich auch klumpige, acidophile, cytoplasmatische Massen, die bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung meist einen hellroten bis schmutzigen Farbton annehmen und flüchtiger Betrachtung leicht entgehen. Mit MALLORYS Säurefuchsin-Anilinblau färben sich diese Gebilde (ebenso wie der Nucleolus) leuchtend purpurrot und heben sich dadurch kräftig vom rot-violetten Farbton des übrigen Cytoplasma ab. Sie sind stärker lichtbrechend als die übrigen Bestandteile des Zelleibes, erscheinen bei schwacher Vergrößerung

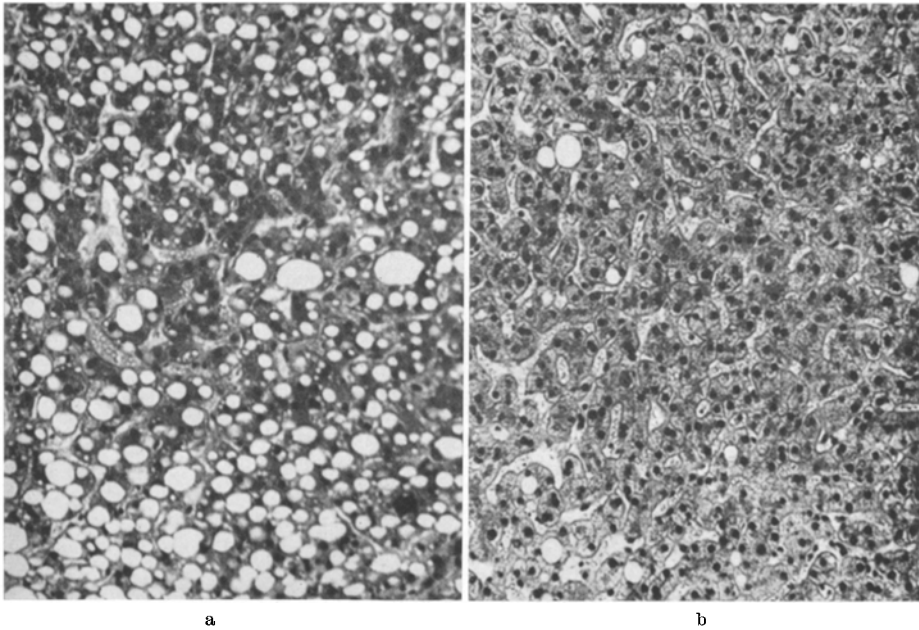


Abb. 8a u. b. Fall 9, 32jähriger, schwerer Alkoholiker. a Diffuse, grobtropfige Fettleber. b Weitgehende Normalisierung, ein Monat nach Alkoholentzug. Hämatoxylin-Eosin, 50:1



homogen, lösen sich aber bei stärkerer in grobe Körner auf (Abb. 9). Über die Natur des „alkoholischen Hyalins“ haben auch kürzlich durchgeführte, ausgedehnte, histochemische Untersuchungen keine sicheren Aufschlüsse gebracht (NORKIN, WEITZEL, CAMPAGNA-PINTO, MACDONALD und MALLORY). Seine Entstehung führte MALLORY auf das Zusammenfließen kleiner, cytoplasmatischer, acidophiler Tröpfchen zurück, die gelegentlich im Cytoplasma degenerierender Leberzellen zu beobachten sind (tropfige Entmischung, s. später). Kerne von

Abb. 9. Fall 68, 59jähriger, schwerer Alkoholiker. In typischer Weise kernnahe gelagertes, hirschgeweihartig verzweigtes „alkoholisches Hyalin“. Seine grobkörnige Beschaffenheit ist gut erkennbar. MALLORYS Säurefuchsin-Anilinblau, 630:1

Leberzellen, die „alkoholisches Hyalin“ enthalten, erscheinen häufig intakt. Damit dürfte diese Veränderung prinzipiell reversibel sein. Sie stellt jedoch offenkundig eine schwere Schädigung dar. Dafür spricht, daß sie sich bei Cirrhosen besonders häufig in Zellen findet, die vom übrigen Parenchym abgesprengt,

einzelnen innerhalb der Narbenzüge liegen, daß nicht selten freies „alkoholisches Hyalin“ anzutreffen ist, das aus zugrunde gegangenen Leberzellen stammt und schließlich, daß Leberzellen, die diese Massen enthalten, eine umschriebene, leukocytäre Reaktion auslösen können.

Nicht selten war eine *acidophile Degeneration* zu beobachten. Solche Leberzellen erscheinen geschrumpft, oft abgerundet. Das Cytoplasma färbt sich im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt intensiv, meist homogen, seltener körnig rot. Die Zellkerne sind im allgemeinen chromatinreich, häufig pyknotisch. Die acidophile Degeneration findet sich zumeist in schwer geschädigten Parenchymabschnitten und betrifft wenige, einzelne Elemente inmitten andersartig degenerierter Leberzellen. Gelegentlich sind aber auch größere Parenchymabschnitte einheitlich acidophil degeneriert. In solchen Abschnitten bedingt die Schrumpfung der Leberzellen eine Dissoziation des Plattengefüges und eine breite Eröffnung der Disseschen Räume. Die Acidophilie kommt durch einen Verlust von Pentose-nucleoprotein zustande, welches die Basophilie des Cytoplasma bewirkt (POPPER und SCHAFFNER). Schreitet die Schädigung fort, kommt es unter Dehydrierung zu einer Verklumpung des endoplasmatischen Retikulum und damit zur Koagulationsnekrose (BÜCHNER).

Zur acidophilen Degeneration im weiteren Sinne gehören wohl auch die *roten Körper* oder *Councilman bodies*, die wir vereinzelt, aber nicht zu selten in Fettlebern fanden. Diese kugeligen, acidophilen Gebilde enthalten häufig noch einen pyknotischen Kernrest. Selbst acidophile „Einschlußkörper“ in Form der cytoplasmatischen roten Körper [THALER (2)], die sich vom „alkoholischen Hyalin“ durch ihre runde Gestalt, Homogenität und scharfe Begrenzung deutlich unterscheiden, konnten manchmal in Fettlebern gefunden werden, besonders innerhalb von degenerierenden Leberzellen (Abb. 7).

Die bedeutsamste Degenerationsform, sowohl was Häufigkeit als auch Ausdehnung betraf, war die *hydropische Degeneration*. Die veränderten Leberzellen sind zumeist mächtig aufgebläht, vielfach abgerundet. Ihr Cytoplasma ist hell, wie „wasserklar“ und zeigt meist eine zarte, feinwabige Struktur (Abb. 2, 3), oft auch feinste, schwach basophile Granula in unregelmäßiger Verteilung (Abb. 6, 7), gelegentlich kann es auch fast leer und strukturlos erscheinen. Bei Mallory-Färbung heben sich die hellen, hydropisch degenerierten Leberzellen besonders deutlich vom dunklen, übrigen Parenchym ab (Abb. 6). Oft finden sich im Cytoplasma solcher Zellen einzelne oder mehrere Fetttropfen (Abb. 6), gelegentlich auch „alkoholisches Hyalin“ und selten acidophile Einschlußkörper (Abb. 7). Die Kerne hydropisch degenerierter Leberzellen liegen charakteristischerweise im Zentrum der Leberzelle und erweisen sich meistens als schwer geschädigt. Manchmal sind sie pyknotisch, viel häufiger aber schlecht färbbar. Sie „verdämmern“ und sind oft nicht mehr nachzuweisen (Abb. 2, 15). Die hydropische Degeneration beherrscht in schwer geschädigten Fettlebern die Areale des Parenchymunterganges (Abb. 2—6) und nimmt die Ränder größerer, entepithelisierter Bezirke ein (Abb. 5, 6). Manchmal ist ein *krümeliger Zerfall* hydropisch degenerierter Leberzellen zu beobachten (Abb. 15). Sofern dieser Zerfall von keinem Kollaps der umgebenden Gitterfaserstrukturen gefolgt ist, finden sich gelegentlich nach Abtransport des nekrotischen Materiales größere Gewebslücken an Stelle der zugrunde gegangenen, hydropisch degenerierten Leberzellen.

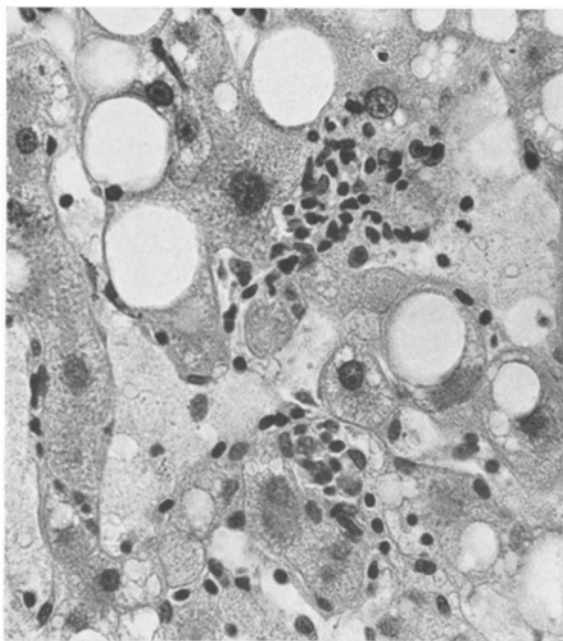


Abb. 10. Fall 3, 73jähriger, mittelschwerer Alkoholiker und Diabetiker. Fein- bis grobtropfige Verfettung mit knötchenförmigen, zelligen Infiltraten. Hämatoxylin-Eosin, 250:1

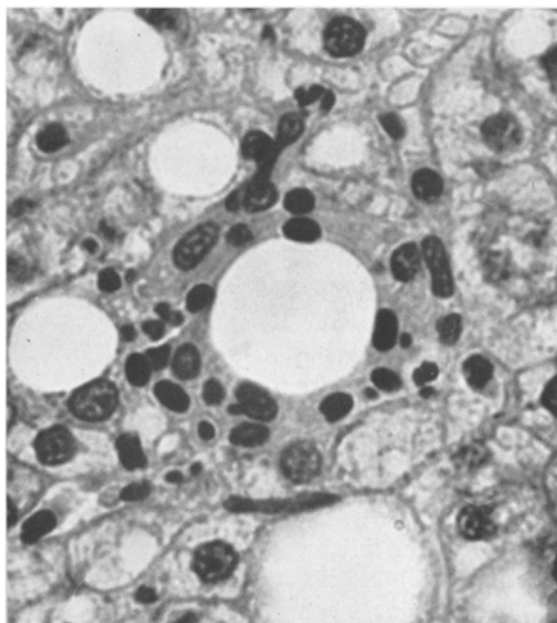


Abb. 11. Fall 12, 42jährige, mittelschwere Alkoholikerin. Grobtropfig verfettete Leberzellen, von kleinen Rundzellen, segmentkernigen Leukocyten und Kupferzellen ringförmig umgeben. Hämatoxylin-Eosin, 630:1

Die hydropische oder blasige Degeneration kommt durch eine Quellung der Mitochondrien zustande (BÜCHNER).

Eine Abart der hydropischen Degeneration scheint die *tropfige Entmischung* zu sein. Sie unterscheidet sich von jener dadurch, daß das aufgehellte Cytoplasma der geschwollenen Zellen unscharf begrenzte, acidophile Tropfen in relativ regelmäßiger Verteilung beherbergt. Die Tropfen verhalten sich färberisch gleichartig wie „alkoholisches Hyalin“. Trotzdem dürfte die tropfige Entmischung nicht auf jeden Fall sein Vorstadium sein, wie das MALLORY angenommen hat; einerseits weil die Schädigung der tropfigen Entmischung vielfach so schwer erscheint, daß sie als Endzustand angesehen werden kann [das „alkoholische Hyalin“ findet sich dagegen häufig in gut erhaltenen Leberzellen (Abb. 9)], andererseits weil sich das Vorkommen der beiden Degenerationsformen bezüglich der Ätiologie der Leberschädigung nicht deckt (Tabelle 1).

Verfettung und Degeneration der Leberzellen haben weitere Veränderungen im Parenchym zur Folge.

Meist im unmittelbaren Bereich der grobtropfigen Verfettung finden sich umschriebene, *knötchenförmige, zellige Infiltrate*, die sich überwiegend aus kleinen Rundzellen und gewucherten, zum Teil aus ihrem Verband gelösten Kupf-

ferschen Sternzellen zusammensetzen. Sie liegen innerhalb der Leberzellplatten offenbar an Stelle zugrunde gegangener Leberzellen (Abb. 10, 12), verschließen häufig die Sinusoide (Abb. 10) oder umgeben nicht selten ringförmig verfettete Leberzellen oder Fettcysten (Abb. 11). Die knötchenförmigen, zelligen Infiltrate sind die häufigste Veränderung in Fettlebern, waren in zwei Drittel unserer Fälle zu beobachten und auch innerhalb eines Schnittes meist zahlreich nachweisbar.

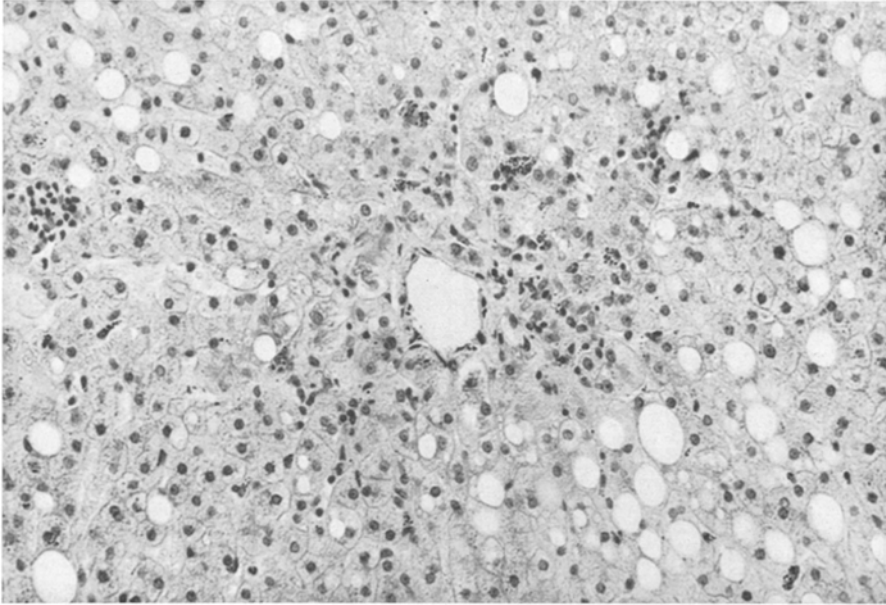


Abb. 12. Fall 40, 51jähriger, schwerer Alkoholiker. Begrenzte, centrolobuläre, entepithelisierte Zone (Zentralvene Mitte). Hämosiderinspeicherung in den Kupferzellen. Links ein intralobuläres, entzündliches Knötchen. Hämatoxylin-Eosin, 160:1

Der Zerfall degenerierter Leberzellen führt zur Ausbildung mehr oder weniger ausgedehnter *Parenchymnekrosen*. Sie sind vor allem durch den krümeligen Zerfall der hydropisch degenerierten oder tropfig entmischten Leberzellen bedingt, in geringerem Maße auch durch den Untergang eosinophil degenerierter Elemente und von Parenchymzellen, die „alkoholisches Hyalin“ beherbergen. Die Form der nekrotischen Areale richtet sich nach Ausdehnung, Schwere und Anordnung der Parenchymdegeneration. In unserem Untersuchungsgut waren zwei Nekrosentypen zu unterscheiden.

Bei diffuser, aber offenbar verschieden schwerer Parenchymschädigung resultiert ein *disseminierter Leberzellzerfall*, der eine Dissoziation des Plattengefüges zur Folge hat. Die erhaltenen, meist ebenfalls degenerativ veränderten Leberzellen scheinen völlig regellos und ohne erkennbaren Zusammenhang zwischen den teilweise kollabierten, teilweise erweiterten Sinusoiden zu liegen (Abb. 2, 15). Aus diesen Nekrosearealen entstehen feine oder gröbere bindegewebige Bänder, bzw. Septen, die sich im wesentlichen aus den kollabierten Gitterfaserstrukturen der Sinusoide zusammensetzen und zum Teil die Periportalfelder miteinander

verbinden, zum Teil die Leberläppchen durchschneiden und aufteilen (Abb. 4). Ein disseminierter Leberzerfall war in vier Fettlebern zu beobachten.

Umschriebene, zonale Parenchymdegenerationen gleichmäßiger Intensität führen zur Ausbildung *zonaler Nekrosen*. Sie sind häufig um die Zentralvene angeordnet. Von kleinen, umschriebenen Arealen (Abb. 12) finden sich alle Übergänge bis zu mächtigen, centrolobulären Nekrosefeldern (Abb. 5, Fall 27). Intermediäre, entepithelisierte Areale erscheinen im Schnitt herd- oder streifenförmig, wobei letztere — räumlich gesehen — septenförmigen Parenchymausfällen entsprechen dürften. Periphere Nekrosezonen gruppieren sich um die Periportalfelder. Sie werden später ins Periportalfeld einbezogen und bedingen seine Verbreiterung auf Kosten des Parenchyms. In acht unserer Fettlebern war die Nekrose vorwiegend zentral, in vier intermediär und in zehn peripher angeordnet.

Auffallend ist, daß eine *entzündlich-zellige Reaktion* im Nekrosebereich gelegentlich fehlt oder, verglichen mit der Schwere der parenchymatösen Veränderung, gering ist (Abb. 2, 5, 12). Sie setzt sich aus kleinen Rundzellen und segmentkernigen Leukocyten zusammen, wobei erstere meist deutlich überwiegen. Der reticuloendotheliale Apparat ist kaum oder nur wenig beteiligt.

Ist der Prozeß frisch, sind die Ränder der Nekroseareale noch von degenerierenden Leberzellen eingenommen (Abb. 5), während ältere Entepithelisierungszonen von anscheinend normalen oder lediglich verfetteten Leberzellen umgeben werden. Auch bei frischeren Nekrosen erscheint das Parenchym, das außerhalb des Nekrose- und Degenerationsgürtels liegt, abgesehen von der jeweiligen Verfettung, vollkommen intakt; Sinusoide und Kupfferzellen sind unauffällig (Abb. 5). Der vorangegangene, oft massive Parenchymausfall, ließe eine lebhaftere *Regeneration* erwarten. Tatsächlich aber fanden sich wesentliche, regenerative Vorgänge nur bei einem einzigen Fall (Fall 1). Es handelte sich um kleine, cytoplasmaarme, dunkle Leberzellen mit chromatinreichen Kernen, die entweder einzeln im Nekrosebereich zu beobachten waren (Abb. 2) oder in größeren Formationen gegen die degenerativ geschädigten, dissoziierten Parenchymabschnitte vorwuchsen (Abb. 3). Bei allen übrigen Fällen wurden Zeichen einer Parenchymregeneration vermißt. In der Umgebung der Nekrosen fanden sich weder Leberzellmitosen noch vermehrt zweikernige Elemente.

Das relative Alter entepithelisierter Zonen kann aus ihrem Gehalt an *kollagenen Fasern* erschlossen werden. Das Bindegewebe frischer, gereinigter und kollabierter Nekrosebezirke besteht lediglich aus den aneinanderliegenden, feinen und zart gewellten Gitterfasern. Später findet eine zunehmende Kollagenisierung statt, bis die entepithelisierten Zonen schließlich nur mehr von dicken, grob gewellten, kollagenen Fasern eingenommen werden.

Bei den Fettlebern, in denen eine *Hämosiderose* zu beobachten war, handelte es sich vorwiegend um Fälle von Porphyria cutanea tarda (Tabelle I). Das eisenhaltige Pigment wurde häufig sowohl in den Leber- und Kupfferzellen als auch in periportal Makrophagen gespeichert.

Die *Periportalfelder* zeigten in ungefähr der Hälfte der Fettlebern Veränderungen, wobei entzündlich-zellige Infiltrationen und bindegewebige Verbreiterung ungefähr gleich häufig beobachtet wurden. Die entzündliche Infiltration besteht bei Fällen mit aktuellen, degenerativ-nekrotischen Parenchymveränderungen vorwiegend aus segmentkernigen Leukocyten, während bei den übrigen Fällen eine

kleinrundzellige Infiltration vorherrscht, die gelegentlich ein Ausmaß wie bei chronischer lymphatischer Leukämie erreichen kann (Abb. 13). Oft finden sich auch einige Plasmazellen unter den Entzündungszellen. Die periportale Infiltration schneidet im allgemeinen relativ scharf an der Parenchymgrenze ab. Gallengangsregenerate sind meist in Fettlebern ausgebildet, die periphere Parenchymnekrosen aufweisen, sind jedoch im allgemeinen nicht sehr zahlreich. Die bindegewebige Verbreiterung der Periportalfelder war in 23 unserer Fälle so beträchtlich, daß von einer periportalen Fibrose gesprochen werden konnte. Entzündliche Infiltration und bindegewebige Verbreiterung waren häufig, aber durchaus nicht immer gemeinsam zu beobachten.

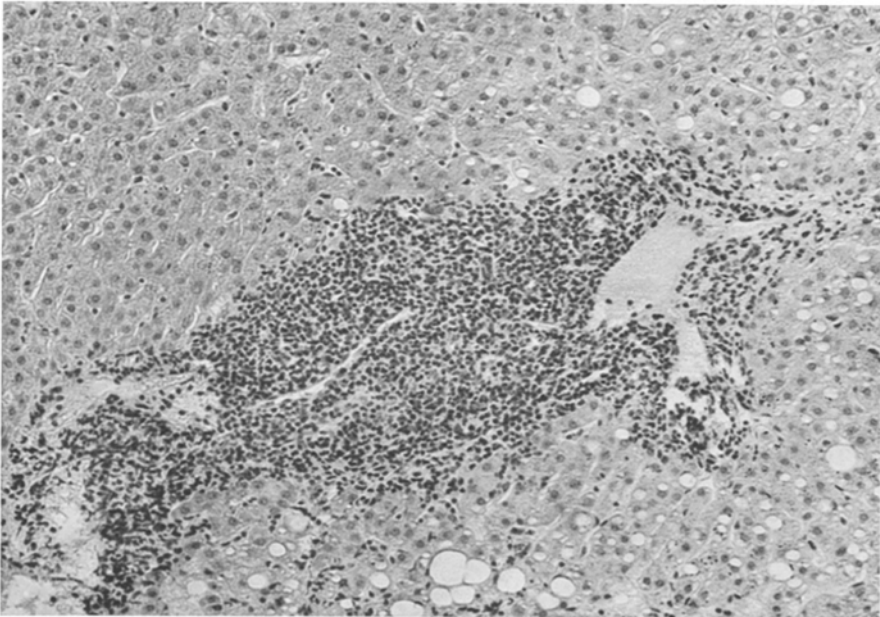


Abb. 13. Fall 45, 63jähriger Patient mit Porphyrindermatose, kein Alkoholiker. Zonale Fettleber mit dicht kleinrundzellig infiltriertem Periportalfeld. Hämatoxylin-Eosin, 100:1

II. Fettcirrhosen

Aus dem gleichen Zeitraum von etwas mehr als dreieinhalb Jahren, in dem die oben besprochenen Fettlebern gesammelt worden waren, lagen über 60 Biopsien von feinknotigen Lebercirrhosen vor, fast durchwegs sog. alkoholische Cirrhosen. Es ist bemerkenswert, daß nur bei 19 Fällen, einem schwachen Drittel, eine Verfettung von einem Ausmaß vorlag, das die Einreihung in diese Studie erlaubte.

Bei 14, also fast Dreiviertel dieser Fettcirrhosen, bestand chronischer Alkoholismus, bei vier in mittelschwerer, bei zehn in schwerer Form. In zweien dieser Fälle war der chronische Alkoholismus mit einer Porphyrria cutanea tarda kompliziert. Bei zwei weiteren Fällen (einer davon mit Porphyrria cutanea tarda) handelte es sich zwar um chronische Alkoholiker, das zugegebene Quantum lag jedoch unter dem festgesetzten Minimum. Bei den drei restlichen Patienten war keine Ursache für Cirrhose und Leberverfettung aufzudecken, sie gaben an, keinen Alkohol zu trinken.

Von den Alkoholikern waren vier Weintrinker, die übrigen tranken außerdem auch Bier und meist beträchtliche Quantitäten Schnaps. Die Ernährung erschien bei allen Cirrhosekranken, mit Ausnahme einer Patientin, einer Landstreicherin, qualitativ und quantitativ ausreichend.

Die *klinische Symptomatik* der Cirrhosefälle zu besprechen, dürfte sich erübrigen. Hier sei nur so viel erwähnt, daß es sich in der Mehrzahl um frische, klinisch voll kompensierte Fälle handelte, bei denen die Leberbiopsie vielfach in der Erwartung vorgenommen worden war, eine Fettleber vorzufinden und

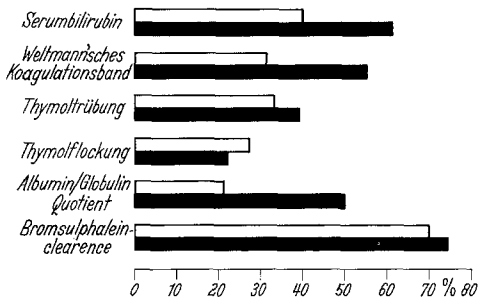


Abb. 14. Prozentuale Häufigkeit des positiven Ausfalles verschiedener Laboratoriumsproben bei Fettlebern (□) und Lebercirrhosen (■)

der bereits vollzogene Umbau der Leber einen überraschenden Befund darstellte. Dementsprechend fielen die Laboratoriumsproben zwar — wie zu erwarten — häufiger (Abb. 14) und stärker pathologisch aus als bei den Fettlebern, der Unterschied war aber kein wesentlicher (Tabelle 2). In zwei Cirrhosefällen ergaben die sog. Leberfunktionsproben einen komplett negativen Befund. Nur in einem Fall bestand Ascites, zwei andere Fälle zeigten einen Subikterus.

Tabelle 3. *Fettcirrhosen. Zahlenmäßige Übersicht über vermutliche Ursache und Ausmaß der Verfettung sowie Häufigkeit der verschiedenen histologischen Veränderungen*

Ursachen	Zahl der Fälle	Parenchymveränderungen										Nekrosen	Hämosiderose
		Verfettung		knötchen- förmige Infiltrate	Leberzelldegenerationen								
		zonal	diffus		alkoholisches“ Hyalin	acidophile Degene- ration	Rote Körper	hydropische Degene- ration	tropfige Ent- mischung	krimeliger Zerfall			
Alkoholismus													
a) mittelschwer	4	3	1	2	2	2	2	4	1	1	2	1	
b) schwer . .	10 ¹	9	1	5	3	5	2	6	6	6	6	3	
Porphyria cuta- nea tarda . .	1	1	—	—	—	1	—	1	—	1	1	—	
Ungeklärt . . .	4	4	—	4	2	2	1	2	1	2	2	—	
Summe	19	17	2	11	7	10	5	13	8	10	11	4	

¹ Davon zwei Fälle mit Porphyria cutanea tarda.

Histologisch waren in den pseudolobulär umgebauten Fettlebern grundsätzlich dieselben Veränderungen zu beobachten wie in Fettlebern mit erhaltener Läppchenstruktur (Tabelle 3). Die Verfettung war meist zonal und betraf einzelne Pseudo-

lobuli oder Teile von ihnen, während andere wieder keinerlei Verfettung aufweisen. Nur bei zwei Cirrhosen war die Verfettung diffus. Intralobuläre, zellige Infiltrate fanden sich ungefähr gleich häufig wie bei Fettleber, während degenerative Leberzellveränderungen viel häufiger und in viel stärkerem Ausmaße zu beobachten waren (Abb. 15). Sie waren nur in zwei Fällen nicht nachzuweisen. Im Einklang damit war auch die Häufigkeit von Nekrosezonen oder frischen entepithelisierten Arealen größer. Sie konnten in über der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden. Eine deutliche Hämosiderose bestand in vier Fällen.

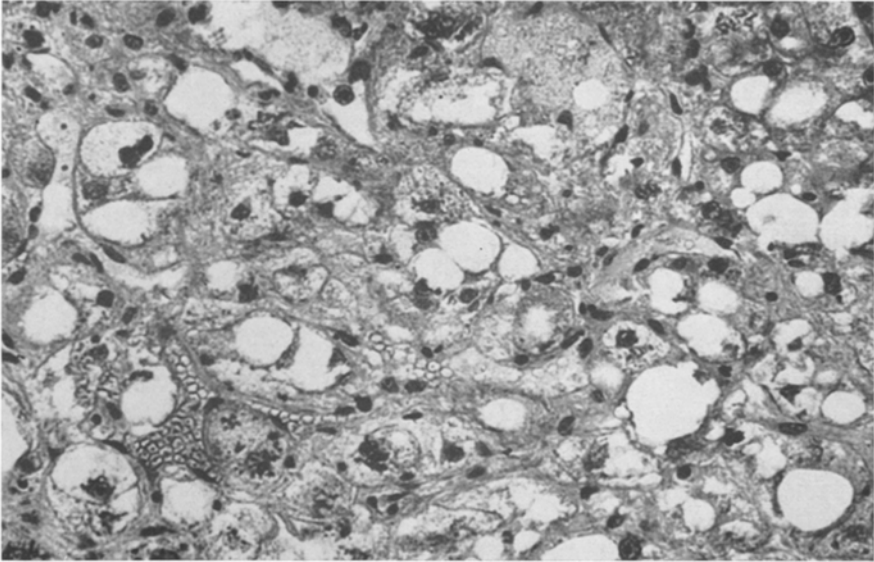


Abb. 15. Fall 91, 68jähriger, mittelschwerer Alkoholiker mit feinknotiger Fettecirrhose. Leberzell-dissoziation durch diffusen Parenchymausfall. Hydropisch degenerierte, zum Teil krümelig zerfallende Leberzellen. Reichlich „alkoholisches Hyalin“. Hämatoxylin-Eosin, 250:1

Vergleichende Untersuchungen

Der *Grad der Verfettung* stand mit ihrer vermutlichen *Ursache* in keinem klaren Zusammenhang (Tabelle 1), wenn auch eine diffuse Verfettung bei chronischem Alkoholismus etwas häufiger anzutreffen war als beispielsweise beim Diabetes. Eine Relation zwischen dem Grade der Verfettung und der zugegebenen Alkoholmenge ließ sich in unserem Krankengut nicht herstellen. Als Beispiel können die Fälle 11 und 22 dienen, zwei der schwersten Alkoholiker, von denen der eine eine zonale, der andere eine diffuse Verfettung zeigte.

Ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Grade der *Verfettung* und dem Auftreten von *Leberzelldegenerationen und Nekrosen* könnte vermutet werden: Derartige schwere Parenchymschädigungen finden sich bei 35 von 63 zonal verfetteten und bei 13 von 18 diffus verfetteten Lebern. Man müßte dann aber auch annehmen, daß sich die schwersten Parenchymveränderungen vorwiegend bei diffuser Leberverfettung fänden. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die schwersten Parenchymschäden waren in vier zonal und nur in zwei diffus verfetteten Lebern zu beobachten. Es scheinen also auch zwischen Verfettung und Parenchymschaden keine klaren Beziehungen zu bestehen.

Der Zusammenhang zwischen *Grundleiden und Leberschaden* zeigt sich am deutlichsten beim „alkoholischen Hyalin“. Dieses konnte in unserem Krankengut nur bei chronischen Alkoholikern beobachtet werden, wenn auch zugegeben wird, daß diese Veränderungen gelegentlich bei Leberkrankheiten aus anderer Ursache vorkommen kann (NORKIN, WEITZEL, CAMPAGNA-PINTO, MACDONALD und MALLOY; POPPER und SCHAFFNER). Betrachtet man Tabelle 1, gewinnt man den Eindruck, daß sich die übrigen Formen der Leberzelldegeneration, besonders die hydropische Degeneration und die tropfige Entmischung, auf die Fettlebern

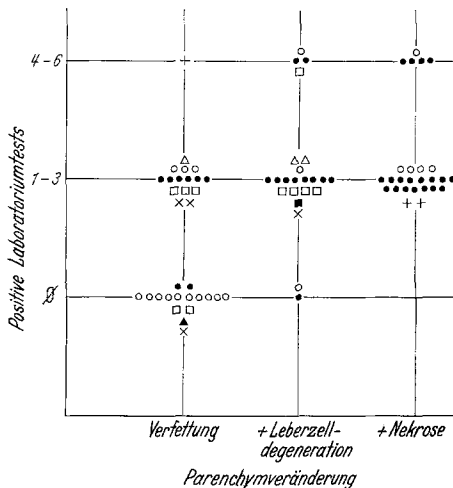


Abb. 16. Gegenüberstellung der Schwere der Parenchymveränderung und der Anzahl der positiv ausfallenden Laboratoriumsproben. ● Chronischer Alkoholismus; ○ Diabetes mellitus; + Porphyrindermatose; x Mastfett-sucht; Δ Carcinom; □ ungeklärt; ■ essentielle Hyperlipämie; ▲ enterale Resorptionsstörung

verschiedener Genese ungefähr gleichmäßig verteilen. Dies scheint jedoch nur, was das Vorkommen an sich anlangt, richtig zu sein. Ausmaß und Ausdehnung der Parenchymdegeneration waren in Fettlebern von Alkoholikern ungleich schwerer als in Fettlebern anderer Ursache, in denen meist nur einzelne Leberzellen degenerativ verändert waren. Die Verhältnisse sind ohne weiteres ersichtlich, wenn man das Vorkommen von entepithelisierten Arealen oder *Parenchymnekrosen* zur *Leberzelldegeneration* in Beziehung setzt. Bei den Alkoholikern weisen die Hälfte der Fälle Nekrosen auf, gegenüber nur einem Sechstel der Fälle bei Fettlebern aus anderer Ursache. Die Nekrosen bei den letzteren Fällen waren stets geringfügig, eine Hämosiderose fand sich fast ausschließlich in Fettlebern von Alkoholikern, meist mit gleichzeitiger *Porphyria cutanea tarda*.

Von besonderer theoretischer Wichtigkeit ist das Verhalten der Periportalfelder. In diesem Bereich fand sich sowohl hinsichtlich der entzündlichen Veränderungen als auch der Bindegewebsvermehrung kein wesentlicher Unterschied zwischen Fettlebern alkoholischer oder andersartiger Provenienz.

Für die Klinik ist die Frage von Bedeutung, ob die *Schwere der Parenchym-schädigung* aus dem *Ausfall der Laboratoriumsproben* zu erkennen ist. Die Gegenüberstellung (Abb. 16) zeigt, daß es zwar häufig vorkommt, daß die Laboratoriumstests (Serumbilirubin, Weltmannsches Koagulationsband, Thymoltrübung und -flockung, Albumin/Globulin-Quotient und Bromsulphaleinclearance) einen positiven Ausfall ergeben, wenn in der Biopsie nichts weiter als eine Verfettung gefunden wird. Andererseits ereignet es sich aber höchst selten, daß bei Nachweis von degenerativen Leberzellveränderungen die sog. Leberfunktionsproben negativ ausfallen (zwei Fälle von 25). Wenn Nekrosen vorlagen, ergaben sich in unserem Krankengut stets pathologische Werte. Ikterus und deutlich positive Serumlabilitätsproben sprechen im allgemeinen für einen begleitenden Parenchym-schaden.

Beim chronischen Alkoholismus waren meistens, ohne Rücksicht auf die zugrunde liegenden histologischen Veränderungen, ein bis drei der Laboratoriums-

proben positiv. Beim Diabetes hingegen fand sich, wenn das Laboratorium negative Befunde gebracht hatte, tatsächlich zumeist nichts anderes als eine Fettleber.

Beim Vergleich des *Grundleidens von Fettlebern und Fettcirrhosen* fällt das beträchtliche Ansteigen der Alkoholikerrate bei Cirrhosen auf. Während bei Fettlebern weniger als die Hälfte der Fälle Alkoholiker waren, waren es bei den Cirrhosen drei Viertel. Weiters scheint nicht ohne Bedeutung zu sein, daß bei den Fettlebern die mittelschweren Alkoholiker, bei den Fetteirrhosen hingegen die schweren Alkoholiker bei weitem überwiegen. Die Diabetiker, die bei den Fettlebern das zweitgrößte Kontingent stellten, scheinen dagegen bei unseren Fällen von Fetteirrhosen überhaupt nicht auf. Die Anzahl der Fettleber aus anderer Ursache war zu gering, um einen Vergleich zu gestatten.

Diskussion

Wenn die Ergebnisse diskutiert werden sollen, ist es vor allem nötig, die Rolle des *Alkohols* in unserem Untersuchungsgut zu erörtern. Kennern österreichischer Verhältnisse mag es geradezu absurd erscheinen, eine Person, die täglich nicht mehr als einen halben Liter Wein trinkt, als chronischen Alkoholiker zu bezeichnen. Tatsächlich ist diese Menge gering, wenn man bedenkt, daß in den Weinbaugebieten Wein und „Haustrunk“ (ein vergorener Aufguß der Traubenpreßlinge) vielfach das einzige Getränk darstellen.

Trotzdem haben wir uns entschlossen, dieses Quantum als untere Grenze festzulegen. Einerseits, weil irgendeine Begrenzung nach unten unerlässlich war, andererseits, weil die Erfahrung lehrt, daß im allgemeinen bei dem Personenkreis, mit dem wir es zu tun hatten, die zugegebene Alkoholmenge hinter der tatsächlich konsumierten beträchtlich zurückbleibt. Eine Umfrage bei den Landärzten der niederösterreichischen und burgenländischen Weinbaugebiete hat übereinstimmend ergeben, daß man die diesbezüglichen Angaben der Patienten in der Regel mit zwei oder drei multiplizieren muß. Zur Illustration sei ein krasser Fall angeführt:

Fall 99, K. M., ein 61jähriger, sehr wohlhabender Gastwirt, der einzige Fall dieser Serie, der eine Lebercirrhose mit Ascites aufwies, gab auf eingehende Befragung stets nur zu, einen Liter Wein im Tag zu trinken. Erst durch Umfrage bei seiner Familie konnte in Erfahrung gebracht werden, daß er seit Jahren von den frühen Morgenstunden an Kognak trank. Die durchschnittliche Tagesmenge, die in der Gastwirtschaft relativ leicht kontrolliert werden konnte, betrug drei Liter, die dazwischen genossenen Weinquantitäten gar nicht zu zählen!

Auf Grund zahlreicher ähnlicher Erfahrungen haben wir auf eine genaue Berechnung und Auswertung der genossenen Alkoholmengen verzichtet und es muß zugegeben werden, daß wir bei dem Großteil unserer Patienten über kein verlässliches Zahlenmaterial hinsichtlich des Alkoholkonsums verfügen. Sollte es aber wirklich der Fall sein, daß einzelne Patienten nicht mehr als einen halben Liter Wein täglich tranken und dabei eine verfettete oder sogar noch schwerer veränderte Leber aufwiesen, heißt das nicht mehr und nicht weniger, daß es eben Patienten gibt, die auch diese Menge auf die Dauer nicht vertragen können.

Hier spielt sicherlich auch die *Konstitution* eine Rolle, die im angloamerikanischen Schrifttum nur geringe Beachtung findet, in unserem Krankengut cirrhosekranker Männer aber, seitdem CHVOSTEK darauf aufmerksam gemacht

hat, immer wieder auffällt: der weibliche Typ der Schambehaarung (Bauchglatze), die spärliche Behaarung von Achsel und Extremitäten, der tiefstehende Nabel.

Die Tatsache, daß chronischer Alkoholismus eine *Fettleber* verursacht, ist heute unbestritten. Er teilt diese Fähigkeit mit einer großen Reihe anderer Schädlichkeiten, wie beispielsweise chronische Ernährungsstörung, Diabetes oder Fettmast. Das Ausmaß der Verfettung ist von Fall zu Fall verschieden, so daß es kaum möglich ist festzustellen, ob eine dieser Schädlichkeiten stärker steatogen wirkt als die andere. Die relative Harmlosigkeit der Veränderung ist dadurch bewiesen, daß es bei Trinkern durch Ausschaltung des Alkohols in kurzer Zeit gelingt, eine *restitutio ad integrum* zu erzielen (Abb. 8), während es andererseits bei fortwirkender Schädlichkeit trotz der heute üblichen und einigermaßen problematischen Leberschutztherapie nicht gelingt, eine Änderung zu erreichen [MENGHINI (2), THALER (4)].

Die *Diagnose einer Fettleber* kann aus Anamnese und Palpationsbefund vermutet werden, gesichert jedoch nur mit der Leberbiopsie. Ihr fällt damit eine überragende Bedeutung zu, besonders dann, wenn festgestellt werden soll, ob die Fettleber durch weitergehende Leberveränderungen kompliziert ist oder bereits eine kompensierte Lebercirrhose vorliegt. Die hämodynamisch und funktionell kompensierte Lebercirrhose kann klinisch nur durch einen eindeutigen Palpationsbefund mit einiger Sicherheit diagnostiziert werden. Fehlt dieser, lassen alle übrigen Untersuchungsmethoden häufig im Stich.

Die früher allgemein anerkannte Ansicht, daß eine Fettleber keine Gelbsucht hervorrufen könne, sondern der Ikterus bereits den vollzogenen Übergang in eine Lebercirrhose anzeige, kann auf Grund neuerer Veröffentlichungen (LEEVEY, ZINKE, WHITE und GNASSI; POPPER, SZANTO, STEIGMANN, TERRY, DOLAZ und BUCKINGHAM; VOEGTLIN, BROZ und MOSS; ROBBERS und RÜMELIN) und auch der hier vorgelegten Fälle in dieser strengen Form nicht aufrechterhalten werden. Allerdings zeigt unser Krankengut, daß Gelbsucht und pathologisch ausfallende Serumlabilitätsproben vielfach einen Hinweis dafür darstellen, daß die Fettleber mit degenerativen Parenchymveränderungen einhergeht. Die Abklärung des Einzelfalles kann nur mit Hilfe der Leberbiopsie erfolgen.

Durch fortlaufende Leberbiopsien konnte bereits mehrfach der Nachweis eines „Überganges“ von Fettleber in Cirrhose erbracht werden (HARTSOCK und FISHER; LEEVEY, ZINKE, WHITE und GNASSI; SCHIFF, GALL und YOUNG). Hinweise für eine Progression in Richtung einer Lebercirrhose infolge Zerstörung der Läppchenstruktur finden sich in dem ausführlich wiedergegebenen Fall 1. Der Nachweis des vollzogenen pseudolobulären Umbaues kann dagegen in unserem Material nicht erbracht werden. Zwar betrug das längste Intervall zwischen mehrfachen Biopsien bei Fettleber 16 Monate. Die relative Seltenheit der Cirrhoseentwicklung (FAHR) verleiht jedoch einem geglückten Nachweis den Charakter eines Zufallsbefundes, wenn sich dieser Befund nicht auf eine groß angelegte Reihenuntersuchung stützt.

In Fettlebern finden sich verschiedene *entzündliche oder degenerative Veränderungen*, die einer näheren Besprechung bedürfen:

Entzündliche, intralobuläre, knötchenförmige Infiltrate sind die häufigste Veränderung in Fettlebern. In der Literatur werden sie häufig als „Nekrosen“

bezeichnet [CAZAL und MIROUZE; MENGHINI (2); POPPER, SZANTO und ELIAS]. Dies ist für Zellansammlungen, die nicht in den Sinusoiden, sondern im Bereich der Leberzellplatten liegen und damit offenbar den Platz zugrunde gegangener Leberzellen einnehmen, nicht ganz unrichtig aber irreführend, da man diese Bezeichnung für die in Fettlebern vorkommenden, ausgedehnten Parenchymausfälle reservieren sollte. Man wird besser daran tun, die entzündlichen Zellansammlungen als Infiltrate, oder, in Analogie zu ähnlichen Veränderungen bei Virushepatitis (KALK und BÜCHNER — Restknötchen) oder bei Tuberkulose [HAMPERL (2) — Retothelknötchen], als Knötchen zu bezeichnen, was auch dem optischen Eindruck eher entspricht (Abb. 10—12). POPPER, SZANTO und ELIAS sind der Ansicht, daß diese Veränderung durch das Hinzutreten weiterer Schädlichkeiten zur Fettleber, vor allem akuter oder chronischer Infektionen, bedingt wird. Da in unserem Material komplizierende Faktoren nach Möglichkeit ausgeschaltet waren und sich intralobuläre Knötchen trotzdem so zahlreich und häufig fanden, muß angenommen werden, daß sie mit der Verfettung direkt zu tun haben. Hierfür spricht ihr vorwiegendes Auftreten im verfetteten Bereich und die auffällige Lagebeziehung, die sie oft zu verfetteten Zellen aufweisen (Abb. 11). Wahrscheinlich werden sie durch austretendes Fett aus zugrunde gegangenen Leberzellen hervorgerufen (*Resorptionsknötchen*).

Jedes Organ besitzt infolge seiner strukturellen Gegebenheiten nur eine beschränkte Reaktionsfähigkeit (v. BERGMANN; SIEGMUND). Dementsprechend sind auch die degenerativen Parenchymveränderungen bei Fettleber keineswegs spezifisch, wenn man vom „alkoholischen Hyalin“ in alkoholischen Fettlebern absieht, für das dies mehr oder weniger zutrifft. Hydropische und acidophile Leberzelldegeneration sowie tropfige Entmischung finden sich beispielsweise ebenso bei der Virushepatitis, wie umgekehrt celluläre und cytoplasmatische rote Körper, eine der charakteristischsten Veränderungen der Virushepatitis und des Gelbfiebers, gelegentlich in Fettlebern zu beobachten sind. Diese eigenartige Koagulation des gesamten Cytoplasma oder umschriebener Anteile desselben vollzieht sich also nicht nur unter Einwirkung eines Virus, sondern offenbar auch anderer Noxen, wie etwa eines chronischen Alkoholismus. In Fettlebern wie Virushepatitis kann die Parenchymdegeneration zur Nekrose führen.

In der französischen Literatur wird bereits die gewöhnliche unkomplizierte Fettleber als *hépatite stéatosique* (ALBOT, SCHLUMBERGER, FAYE, RUFFINO und RAIMBAULT) oder *hépatite alcoolique* (CACHERA, LAMOTTE und LAMOTTE-BARRILLON) bezeichnet. Nach dem bei uns in Geltung stehenden Entzündungsbegriff ist die Bezeichnung „Hepatitis“ für diese Veränderung nicht gerechtfertigt, jedenfalls solange nicht, als lediglich nur eine Verfettung vorliegt und entzündliche Infiltrate wie reaktive Veränderungen des mesenchymalen Apparates fehlen. Nach unserer Nomenklatur hat man die reine Fettleber als Hepatose zu bezeichnen, wenn man die im konkreten Falle nur selten durchführbare Trennung zwischen Hepatitis und Hepatose aufrechterhalten will.

Kommt es aber in Fettlebern zu dem beschriebenen Ineinandergreifen von entzündlichen und degenerativ-nekrotisierenden Parenchymveränderungen, haben wir es mit einer eindeutigen *Hepatitis* zu tun, die als *nekrotisierende Hepatitis* näher zu klassifizieren ist. Hier sind wiederum zwei Typen des Parenchymausfalles zu unterscheiden: Ein disseminiert-diffuser (Fall 1) und ein zonaler,

der eine große Ähnlichkeit mit den Parenchymnekrosen der Virushepatitis aufweist, wobei das Ausmaß der Nekrosen sogar dasjenige schwerster Virushepatitiden erreichen kann (Fall 27).

Trotz dieser vielfachen Ähnlichkeit zwischen Virushepatitis und Fettleberhepatitis fällt die histologische *Differentialdiagnose* im allgemeinen nicht schwer, besonders im Falle der Fettleberhepatitis mit zonalen Nekrosen. Wenn bei der Virushepatitis eine diffuse Erkrankung des gesamten Parenchyms vorliegt und sich die charakteristischen Veränderungen in verschiedener Intensität in allen Läppchenabschnitten finden, erscheinen hier die Läppchenareale außerhalb der degenerativ-nekrotisch geschädigten Zonen lichtmikroskopisch völlig intakt und unauffällig. Weiters fehlen der Fettleberhepatitis die kennzeichnenden Kupferzellwucherungen der Virushepatitis, wie überhaupt die Mitbeteiligung des Reticuloendothels bei der ersteren nicht ins Gewicht fällt.

Wenn die Fettleberhepatitis diskutiert wird, muß die *hépatite alcoolique cytolitique* bzw. *stéatosique subaigue* von ALBOT besonderes Interesse beanspruchen. Diese mit Krankheitsgefühl, Abmagerung, Hepatomegalie und positiven Serumlabilitätsproben einhergehende, erst in wenigen Fällen beschriebene Parenchymerkrankung, bei der histologisch nur eine eigenartige Aufhellung des Cytoplasma der Leberzellen besteht, ist das Schulbeispiel einer Hepatose. In unserem Krankengut befindet sich nur ein einschlägiger Fall, der aber aus zwei Gründen Interesse beanspruchen darf (Fall 81): Es handelte sich bei ihm erstmals um keinen Alkoholiker und es blieb die Veränderung über viereinhalb Jahre völlig stationär. Daraus kann einerseits der Schluß gezogen werden, daß diese seltene Leberveränderung nicht notwendigerweise eine spezifische, „alkoholische“ Erkrankung sein muß, und andererseits, daß es sich bei ihr auch um eine relativ harmlose Zustandsänderung der Leberzellen handeln kann, da diese *hellzellige Hepatose* in unserem Falle so lange bestand, ohne irgendeine weitergehende anatomische Störung der Leber hervorzurufen. Es wäre denkbar, daß die beträchtlichen Krankheitssymptome, über die ALBOT u. Mitarb. berichten, durch den schweren chronischen Alkoholismus hervorgerufen wurden und die Leberzellveränderung nichts weiter als eine seltene morphologische Begleiterscheinung des Alkoholismus darstellte.

Nachdem die Cirrhoseentwicklung bei Fettlebern durch mehrfache Leberbiopsien grundsätzlich bewiesen ist, fällt der Leberbiopsie als nächste Aufgabe zu, die *formale Pathogenese* zu klären. Von den verschiedenen Veränderungen der Hepatitis bei Fettleber kommen hierfür prinzipiell die Leberverfettung selbst, die intralobulären knötchenförmigen Infiltrate, die entzündlich-fibrösen Veränderungen im Periportalfelde und die degenerativ-nekrotisierenden Parenchymveränderungen in Frage.

Grobtropfig verfettete Leberzellen bzw. Fettcysten werden von manchen Autoren als direkte Ursache der Cirrhosebildung angesehen (HARTMANN). Wir haben jedoch weder klinisch noch histologisch Anhaltspunkte dafür, daß die Stoffwechselstörung, die zur Fettanhäufung führt, schließlich auch den Untergang der Leberzelle bewirken *müsse*. Schwerste, diffus verfettete Lebern unseres Krankengutes konnten völlig normale Laboratoriumsbefunde aufweisen und keine weitere morphologische Störung als die Verfettung bieten. Aber auch wenn der Untergang grobtropfig verfetteter Leberzellen durch den Einriß der Zellgrenzen mechanisch bewirkt wird, was vielfach die Ursache für die Bildung

der intralobulären, knötchenförmigen Infiltrate sein dürfte, ist es schwer vorstellbar, daß diese entzündlichen Zellansammlungen für die Cirrhosebildung von Bedeutung sein sollten. Es handelt sich nämlich bei ihnen um streng lokale und umschriebene Veränderungen, die auch im schlimmsten Falle nur den Ausfall einiger weniger Leberzellen ersetzen. Es ist kaum anzunehmen, daß die Wiederherstellung dieser geringfügigen Parenchymlücken nach erfolgter Reinigung der Resorptionsknötchen Schwierigkeiten bereiten könnte. Riesenfettcysten, die im Tierversuch beobachtet werden können und nach ihrem Einriß kollabieren (HARTROFT und RIDOUT), kommen beim Menschen nicht vor.

Die periportale Infiltration, oft mit gleichzeitiger Zunahme des kollagenen Bindegewebes, wird von vielen Autoren (CAZAL und MIROUZE; KALK; MOSCHCOWITZ; RÖSSLE) für die pathogenetisch wesentlichste Veränderung gehalten. Sie nehmen an, daß das entzündliche Bindegewebe in das Leberläppchen einbräche und damit die bindegewebige Aufteilung der Leber bewirke. Abgesehen davon, daß eine bindegewebige Aggression gegen intaktes Parenchym aus guten Gründen in Zweifel gezogen wird [BAGGENSTOSS, THALER (3)], findet sich für eine solche Auffassung in unserem Untersuchungsgut keine Stütze. Auch bei dichtester, entzündlicher Infiltration (Abb. 13) sind die Periportalfelder in der Regel scharf begrenzt. Dieser Zustand ändert sich nur dann, wenn periphere Nekrosen zu einem Parenchymausfall an den Rändern der Periportalfelder geführt haben. Auch statistische Fakten sprechen gegen eine wesentliche, pathogenetische Rolle der Periportalfelder: 1. liegt die 50%ige Häufigkeit von periportal Veränderungen in Fettlebern weit über der Cirrhosehäufigkeit (FAHR) und 2. kommen periportale Veränderungen bei den Fettlebern verschiedener Genese (Alkoholismus, Diabetes, Mast usw.) ungefähr gleich häufig vor, während die Cirrhosehäufigkeit bei chronischem Alkoholismus ungleich größer ist. Wir möchten deshalb annehmen, daß die entzündlich-fibrösen periportalen Veränderungen mit der Leberverfettung, nicht aber mit der Cirrhoseentwicklung zusammenhängen.

Anders liegen die Verhältnisse bei den degenerativen Parenchymveränderungen, die, wenn sie einen irreversiblen Grad erreicht haben, Parenchymnekrosen verursachen. Solche Nekrosen sind sehr wohl imstande, die ursprüngliche Läppchenstruktur zu zerstören und damit einen Umbau der Leber einzuleiten. Nach Anordnung und Ausdehnung der Nekrosen könnte dieser Vorgang auf drei verschiedenen Wegen vor sich gehen.

Sehr ausgedehnte centrolobuläre Parenchymnekrosen können sich nicht nur nach akutem, übermäßigem Alkoholgenuß (POPPER und SCHAFFNER), sondern auch — wenn auch sicherlich nur selten — bei chronischem Alkoholismus finden (Fall 27). Durch Zerstörung der Läppchenstruktur können diese Nekrosen ebenso wie diejenigen bei schwerer Virushepatitis zur Ausbildung einer postnekrotischen Cirrhose führen: Zentrale Nekrosen, die mit ihren Ausläufern die Läppchenperipherie erreichen, teilen das peripher erhalten gebliebene Parenchym in einzelne Komplexe auf. Die Sinusoide im Nekrosebereich kollabieren, so daß eine Wiederherstellung der ursprünglichen Läppchenstruktur unmöglich gemacht ist. Die peripheren Parenchyminseln bilden durch konzentrisch-hyperplastisches Wachstum Pseudolobuli [THALER (1)].

Etwas häufiger — aber immerhin noch selten genug — scheint die diffuse Parenchymdegeneration der Alkoholiker zu sein, die mit einem diffus-dissemi-

nierten Parenchymausfall einhergeht. Es dürfte sich hier um die Fälle handeln, die unbehandelt einen Ikterus und Ascites entwickeln und rasch zum Tode führen. Bei der Autopsie findet sich eine gelbe, atrophische Leber ohne knotigen Umbau. Auf dieses Krankheitsbild wurde vor allem von französischen Autoren unter der Bezeichnung „*subakute alkoholische Leberdystrophie*“ hingewiesen (CAROLI, MAINGUET und RICORDEAU). Wird der Alkoholabusus noch rechtzeitig eingestellt und sind in der Leber genügend Reservekräfte verblieben, können sich die Patienten wieder erholen (Fall 1). Die irregulären, diffusen, fleck- und streifenförmigen Nekrosen, die auch hier wieder von einem Kollaps der entblößten Sinusoide begleitet sind, führen einerseits durch Apposition zu einer beträchtlichen Verbreiterung und sternförmigen Konfiguration der Periportalfelder, andererseits entstehen aus ihnen bindegewebige Septen, die das erhalten gebliebene Parenchym durchschneiden und in verschieden große Komplexe aufteilen können. Wenn die Parenchymzerstörung einmal so weit gediehen ist, ist eine Wiederherstellung nicht mehr möglich: Aus Parenchymkomplexen, die noch regenerationsfähig sind, aber den Zusammenhang mit dem übrigen Lebergewebe verloren haben, bilden sich Pseudolobuli. Ferner können sich auch Regeneratknoten aus Leberzellgruppen entwickeln, die innerhalb der Degenerationsfelder vermehrungstüchtig geblieben sind (DIBLE).

Die dritte Möglichkeit der Cirrhoseentwicklung ergibt sich in Fettlebern mit umschriebenen, zonalen Parenchymdegenerationen, die zu centrolobulären, intermediären oder peripheren Parenchymnekrosen führen. Bei diesen Fällen zeigt sich häufig eine auffallend mangelhafte Regenerationstendenz. Obwohl die entparenchymisierten Areale oft nur klein sind, findet eine Wiederherstellung des Zellbalkengefüges nicht statt. Die Sinusoide kollabieren, die Gitterfasern werden kollagenisiert und es entstehen bleibende, bindegewebige Narben. Wenn die Noxe weiterwirkt, ist gut vorstellbar, daß sich dieser Vorgang wiederholt und schließlich so viele narbige Septen gebildet werden, daß es zur völligen Aufteilung der Läppchen und damit zur Zerstörung der ursprünglichen Struktur kommt. Die Grundlage für einen pseudolobulären Umbau wäre damit gegeben.

Die drei aufgezeigten Typen der Cirrhoseentwicklung scheinen sich nicht nur in histologischer, sondern auch in klinischer und verlaufsmaßiger Hinsicht zu unterscheiden. Bei den beiden erstgenannten, seltenen Nekrosetypen, nimmt die Zerstörung des Läppchengefüges offenkundig nur kurze Zeit in Anspruch, die sich wahrscheinlich in Wochen bis wenigen Monaten ausdrücken läßt. Die subjektiven und objektiven klinischen Störungen sind beträchtlich und kaum zu übersehen.

Der letztgenannte Typ scheint die Regel darzustellen. Die Veränderungen in der Leber verlaufen schleichend, vom Patienten und Arzt meist unbemerkt. Die Zerstörung der Läppchenarchitektur dürfte auf diesem Wege viele Monate bis Jahre beanspruchen.

Hat sich einmal der cirrhotische Umbau der Leber vollzogen, findet sich eine Verfettung auch bei schweren Alkoholikern bedeutend seltener. Dieser Umstand wird damit erklärt, daß mit der Abmagerung des fortgeschrittenen Cirrhosekranken auch das Leberfett schwindet. Sollte hier tatsächlich ein Zusammenhang bestehen, tritt der Schwund des Leberfetts vielfach erst lange nach dem des Körperfettes ein; wenn fettleibige Personen abnehmen, ist es wohlbekannt, daß die Fettleber noch längere Zeit bestehen bleiben kann. In unserem Krankengut macht die Fetteirrhose nur mehr ein schwaches Drittel der alkoholischen

Cirrhosen aus. Nur diese verfetteten Cirrhosen sind in dieser Studie miteinbezogen. Nach der obigen Theorie müßte der Fettgehalt im allgemeinen für frischere Cirrhosen sprechen. Anamnese und Klinik bestätigen dies im Großteil der Fälle.

Wenn nun Cirrhosen nur aus denjenigen Fettlebern hervorgehen, die degenerativ-nekrotisierende Parenchymveränderungen wesentlichen Ausmaßes aufweisen, müssen diese Cirrhosen auch entsprechende Merkmale aufweisen. Sofern die Noxe weiterwirkt, müssen die Parenchymveränderungen auch in den Cirrhosen weiterbestehen und damit weit häufiger anzutreffen sein als in Fettlebern. Wie die Tabelle 3 zeigt, ist dies tatsächlich der Fall. Nur zwei unserer Cirrhosefälle ließen degenerativ-nekrotisierende Parenchymveränderungen vermissen, in allen anderen sind sie zumeist sehr ausgeprägt vorhanden.

In unserem Krankengut ist chronischer Alkoholismus die häufigste *Ursache* der Fettlebern. Er findet sich in einem Satz von 47% der Fälle (obwohl wir es hier mit Zahlen unter 100 zu tun haben, sei es zum besseren Verständnis und zur leichteren Vergleichbarkeit gestattet, mit Prozenten zu operieren). Berücksichtigt man nur die Fettlebern, die gleichzeitig Parenchymnekrosen aufweisen, steigt der Prozentsatz der Alkoholiker auf 73 und ist damit denen der Alkoholiker unter den Fetteirrhosen gleich. Dies dürfte kein bloßer Zufall sein und scheint die Annahme zu stützen, daß die „alkoholische“ Cirrhose durch degenerativ-nekrotisierende Parenchymveränderungen bewirkt wird.

Mangelernährung spielt in unserem Krankengut kaum eine Rolle. Wir können deshalb nicht aus eigener Erfahrung zur Frage Stellung nehmen, inwieweit Eiweißmangel die Cirrhosebildung fördert. Wir können nur feststellen, daß eine Kombination von chronischem Alkoholismus und Mangelernährung für die Cirrhoseentstehung nicht erforderlich ist. Alkohol ist offensichtlich allein imstande, Cirrhosen hervorzurufen. Interessanterweise zeigte der erwähnte Fall einer schwersten, enteralen Resorptionsstörung nach ausgedehnter Dünndarmresektion nur eine hochgradige diffuse Verfettung aber keine weitergehenden Leberveränderungen.

Es ist bemerkenswert, daß sich auch in einzelnen diabetischen Fettlebern Parenchymnekrosen fanden, was für die noch diskutierte Cirrhosebildung bei Diabetes sprechen könnte. Allerdings waren die Parenchymnekrosen sowohl was Ausmaß als auch was Häufigkeit betrifft, beträchtlich geringer als diejenigen bei chronischem Alkoholismus. Dies stimmt aber mit dem vorliegenden statistischen Zahlenmaterial über das Cirrhosevorkommen bei Diabetes und Alkoholismus gut überein. Die Cirrhosehäufigkeit der Diabetiker liegt, wenn überhaupt, nur wenig über der allgemeinen Cirrhosehäufigkeit (ROBBERS und RÜMELIN). Alle Diabetiker unseres Krankengutes waren so gut als möglich medikamentös behandelt. Inwieweit schlechte Einstellbarkeit des Diabetes für die Parenchymschädigungen mit verantwortlich ist, wagen wir auf Grund so weniger Fälle nicht zu beurteilen.

Bei Mastfettsucht, Fettlebern seltener Ursache und ungeklärten, „idiopathischen“ Fettlebern fanden sich zwar gelegentlich Degenerationen und Nekrosen einzelner Leberzellen, aber keine zusammenhängenden Parenchymnekrosen. Diese letzteren Fälle sprechen ebenso wie zahlreiche, völlig unkomplizierte Fälle von schwerster Fettleber bei langjährigem Diabetes oder chronischem Alkoholismus (Fall 22) dagegen, daß die Fettleber selbst die anatomische Ursache der degenerativ-nekrotisierenden Parenchymschädigung ist. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß die schädigende Noxe auf der einen Seite die Fettleber, auf der anderen bei einem beschränkteren Patientenkreis die nekrotisierende

Hepatitis hervorruft. Wenn wir dieses histologische Bild der Einfachheit halber als *Fettleberhepatitis* bezeichnet haben, wurde damit bewußt eine Ungenauigkeit in Kauf genommen, denn es scheint sich — genau ausgedrückt — um eine Hepatitis in einer Fettleber, eine *Steatosis cum hepatitide*, zu handeln.

Zu der Frage, warum es bei dem einen Patienten bei der Fettleber bleibt und sich beim anderen eine Fettleberhepatitis entwickelt, lassen sich heute nur Vermutungen äußern. POPPER, SZANTO und ELIAS meinten, daß die entzündlich-degenerativen Veränderungen in Fettlebern durch komplizierende Infektionskrankheiten, Anämien usw. verursacht würden. Derartige Komplikationen sind hierfür offenbar keine notwendigen Vorbedingungen: Von unserem Krankengut wurden nach Tunlichkeit alle Patienten mit komplizierenden Krankheiten ausgeschlossen. Trotzdem fanden sich diese Veränderungen relativ zahlreich. Man wird für sie schwerlich eine andere Ursache verantwortlich machen können als die Ursache der Fettleber. Die Frage des *determinierenden Faktors* bleibt jedoch weiter offen. Wir möchten für die Anfälligkeit bestimmter Personen am ehesten konstitutionelle Faktoren verantwortlich machen, deren Wichtigkeit für die Entwicklung der Cirrhose vor langer Zeit erkannt wurde (CHVOSTEK), heute aber wieder oft übersehen wird. Daß in manchen Fällen komplizierende Krankheiten die Rolle des determinierenden Faktors übernehmen können, ist ohne weiteres denkbar.

Nachdem die entscheidende Rolle des Parenchym bei der Entstehung der postnekrotischen Cirrhose sichergestellt war, wurde die Cirrhose bei Fettleber, die sog. alkoholische Cirrhose, vielfach als *die* bindegewebig bedingte Cirrhose betrachtet. Es scheint, daß uns die bioptisch gewonnenen Erkenntnisse auch hier zwingen werden umzulernen. Die Veränderungen in Fettlebern deuten darauf hin, daß wir es auch bei der sog. alkoholischen Cirrhose prinzipiell mit einer postnekrotischen Cirrhose zu tun haben. Sofern der zugrunde liegende Leberschaden eine Fettleberhepatitis mit ausgedehnten Parenchymnekrosen oder eine subakute alkoholische Leberdystrophie ist, scheint die Cirrhoseentwicklung gleich wie bei der Virushepatitis zu verlaufen, wenn vielleicht auch der parenchymatöse Zerfallsprozeß in Fettlebern etwas längere Zeit besanpruchen dürfte. In der großen Masse der Fälle scheint der Umwandlungsprozeß durch schubweisen Parenchymuntergang und anschließende, intralobuläre Narbenbildung charakterisiert zu sein und durch das meist schlechte Regenerationsvermögen der verfetteten Leber begünstigt zu werden.

Zusammenfassung

Hundert unkomplizierte Fälle mit großtropfiger, zonaler oder diffuser Leberverfettung (81 Fettlebern und 19 Fettcirrhosen), wurden nach Anamnese, Klinik und histologischem Bild ausgewertet. Als Ursache der Verfettung stand chronischer Alkoholismus mit Abstand an erster Stelle, gefolgt vom Diabetes mellitus. Das führende klinische Symptom der Fettleber war die Hepatomegalie. Laboratoriumsproben ergaben in 63 von 81 Fällen einen pathologischen Befund, am häufigsten die Bromsulphaleinclearance. Histologisch fanden sich relativ häufig entzündlich-mesenchymale Veränderungen und degenerativ-nekrotisierende Parenchymschäden, also eine *Fettleberhepatitis*.

Nekrosen verschiedenen Ausmaßes waren in einem Drittel der Fettlebern zu beobachten. Sie scheinen zu Zerstörung des Läppchengefüges, Kollaps der Gitterfaserstrukturen und pseudolobulärem Umbau zu führen, je nach ihrer

Ausdehnung akut oder schubweise-schleichend. Damit dürfte es sich auch bei der Cirrhose nach Fettlebern um eine *postnekrotische Cirrhose* handeln.

Die schädigende Noxe ist offenbar für Fettleber und Parenchymschaden in gleicher Weise verantwortlich, das Hinzutreten einer komplizierenden Krankheit (Infektion usw.) ist nicht erforderlich. Die Wichtigkeit der Leberbiopsie für die Diagnose von Fettleber, Fettleberhepatitis und Fettecirrhose wird unterstrichen.

Summary

A hundred uncomplicated cases of fatty metamorphosis of the liver were evaluated as to clinical history, clinical course, and histological findings. Included were 81 fatty livers and 19 fat cirrhoses. The fat occurred as large droplets and was either zonal or diffuse. Chronic alcoholism was the primary cause for the fatty change; diabetes mellitus followed. The major clinical sign of the fatty liver was hepatomegaly. Clinical laboratory tests in 63 of the 81 cases were pathological, most frequently the BSP clearance. Histologically, inflammatory changes and degenerative parenchymatous destruction were most commonly found; that is, a *hepatitis of the fatty liver*.

Necroses of variable extent were observed in a third of the fatty livers. They appeared to lead to a destruction of the lobular architecture, a collapse of the reticulum network and to a pseudolobular *umbau*, according to their extent they were either acute or chronically recurrent. The cirrhosis following a fatty liver, therefore, is most likely a *post-necrotic cirrhosis*. The toxin causing the damage apparently is responsible for the fatty liver and the destruction of the parenchyma in the same way. The occurrence of a complicating disease (infection) is not required. The importance of the liver biopsy for the diagnosis of fatty liver, fatty liver hepatitis, and fat cirrhosis is emphasized.

Literatur

- ADDISON, T.: Observations on fatty degeneration of the liver. Guy's Hosp. Rep. **1**, 476 (1836).
 ALBOT, G., C. S. SCHLUMBERGER, C. M. FAYE, J. RUFFINO et S. RAIMBAULT: Les hépatites alcooliques subaiguës non cirrhogènes (formes histo-biologiques). Sem. Hôp. Paris **32** 1705/S.P. 161 (1956).
 BAGGENSTOSS, A. H.: The relation of the regenerated hepatic nodule to the vascular bed in cirrhosis. Discussion. Proc. Mayo Clin. **25**, 25 (1950).
 BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Springer 1935.
 BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie, 3. Aufl., S. 24 u. 32. München: Urban & Schwarzenberg 1959.
 CACHERA, R., M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARRILLON: Etude clinique, biologique et histologique de stéatoses du foie chez les alcooliques. Sem. Hôp. Paris **26**, 3497 (1950).
 CAROLI, J., P. MAINGUET et P. RICORDEAU: Contribution à l'étude des cirrhoses alcooliques. Verh. Dtsch. Ges. Verd.-Stoffw.-Krk., 20. Tagg. Kassel, 1959. Gastroenterologia (Basel) Suppl. **95**, 94 (1961).
 CAZAL, P., et J. MIROUZE: Histopathologie du foie alcoolique. Cirrhose alcoolique et nutritionnelle. Paris: Masson & Cie. 1959.
 CHVOSTEK, F.: Zur Pathogenese der Leberzirrhose. Wien. klin. Wschr. **1922**, 381.
 CONNOR, C. L.: The etiology and pathogenesis of alcoholic cirrhosis of the liver. Amer. J. Path. **14**, 347 (1938).
 DAVIES, J. N. P.: Essential pathology of kwashiorkor. Lancet **1948 I**, 317.
 DIBLE, J. H.: Degeneration, necrosis and fibrosis in the liver. Brit. med. J. **1951**, No 4711, 833.
 FAHR: Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verh. dtsch. path. Ges. **13**, 162 (1909).
 HAMPERL, H.: (1) Über eigentümliche, kreislaufbedingte Leberveränderungen. Schweiz. Z. allg. Path. **13**, 65 (1950).
 — (2) Über Retothelknötchen in Leberpunktaten von Tuberkulosekranken. Klin. Wschr. **1953**, 681.

- HARTMANN, F.: Mechanismen der Leberverfettung. II. Kongreßinformationen, Weltkongreß Gastroenterologie, München, 1961.
- HARTROFT, W. S., and J. H. RIDOUT: Pathogenesis of cirrhosis produced by choline deficiency: Escape of lipids from fatty hepatic cysts into biliary and vascular systems. *Amer. J. Path.* **27**, 951 (1951).
- HARTSOCK, R. J., and E. R. FISHER: Observations concerning the significance of fatty and fibrous tissue in needle biopsies of the liver. *Amer. J. med. Sci.* **239**, 103, 445 (1960).
- HEILMEYER, L.: Über eine Reaktion des Bilirubins mit konzentrierter Salzsäure und ihre Anwendung zur Bilirubinbestimmung im Blutserum. *Biochem. Z.* **296**, 383 (1938).
- HIMSWORTH, H. P.: Lectures on the liver and its diseases, 2nd edit. Oxford: Blackwell 1950.
- KALK, H.: Zirrhose und Narbenleber. Entstehung, Klinik und Therapie, 2. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1957.
- , u. F. BÜCHNER: Das biotische Bild der Hepatitis epidemica. (Laparoskopische und histologische Befunde.) *Klin. Wschr.* **1947**, 874.
- KINGSBURY, F. B., C. P. CLARK, G. WILLIAMS and A. L. POST: The rapid determination of albumin in urine. *J. Lab. clin. Med.* **11**, 981 (1927).
- LEEVEY, C. M., M. R. ZINKE, T. J. WHITE and A. M. GNASSI: Clinical observations on the fatty liver. *A.M.A. Arch. intern. Med.* **92**, 527 (1953).
- MACLAGAN, N. F.: The thymol turbidity test as an indicator of liver dysfunction. *Brit. J. exp. Path.* **25**, 234 (1944).
- MALLORY, F. B.: Cirrhosis of the liver. *New Engl. J. Med.* **206**, 1231 (1932).
- MENGHINI, G.: (1) Un effettivo progresso nella tecnica della puntura-biopsia del fegato. *Rass. Fisiopat. clin. ter.* **29**, 756 (1957).
- (2) L'aspect morpho-biotique du foie de l'alcoolique (non cirrhotique) et son évolution. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **16**, 36 (1960).
- MOSCHCOWITZ, E.: Laennec cirrhosis: Its histogenesis, with special reference to the role of angiogenesis. *Arch. Path. (Chicago)* **45**, 187 (1948).
- NEEFE, J. R., and J. G. REINHOLD: Laboratory aids in the diagnosis and management of infectious (epidemic) hepatitis. *Gastroenterology* **7**, 393 (1946).
- NORKIN, St. A., R. WEITZEL, D. CAMPAGNA-PINTO, R. A. MACDONALD and G. R. MALLORY: "Alcoholic" hyalin in human cirrhosis. Histochemical studies. *Amer. J. Path.* **37**, 49 (1960).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber. Struktur und Funktion, S. 223 u. 582. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- , P. B. SZANTO, and H. ELIAS: Transition of fatty liver into cirrhosis. *Gastroenterology* **28**, 183 (1955).
- , F. STEIGMANN, R. B. TERRY, E. DOLAZ and W. B. BUCKINGHAM: Fatty liver with jaundice, clinico pathological correlation of an entity. *Proc. Inst. Med. Chicago* **19**, 307 (1953).
- RAPPAPORT, A. M.: Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur. *Klin. Wschr.* **1960**, 561.
- ROBBERS, H., u. K. RÜMELIN: Fettleber-Zirrhose. *Acta hepat. (Hamburg)* **3** (I), 102 (1955).
- RÖSSLE, R.: Hepatose und Hepatitis. *Schweiz. med. Wschr.* **59**, 4 (1929).
- ROKITANSKY, C. A.: Skizze der Größen- und Formabweichungen der Leber, Bruchstück. *Med. Jahrb. des kaisl. königl. österr. Staates*, Bd. 29 oder neueste Folge Bd. 20, S. 557, Wien 1839.
- SCHIFF, L., E. G. GALL, and P. C. YOUNG: Serial needle hepatic biopsies in a patient with fatty liver. *Gastroenterology* **34**, 135 (1958).
- SIEGMUND, H.: Veränderungen bei Icterus epidemicus. *Virchows Arch. path. Anat.* **311**, 180 (1944).
- THALER, H.: (1) Über die formale Genese der posthepatitischen Leberzirrhose. *Beitr. path. Anat.* **112**, 173 (1952).
- (2) Zur Histologie der Virushepatitis. *Schweiz. Z. allg. Path.* **16**, 129 (1953).
- (3) Die Pathogenese der posthepatitischen Leberzirrhose. *Beitr. path. Anat.* **118**, 292 (1957).
- (4) Zur oralen Behandlung der Fettleber mit Leberextrakten. Ein kritischer Beitrag zur Frage der sogenannten Leberschutztherapie. *Ther. Umsch.* **4**, 134 (1961).
- VOEGTLIN, W. L., W. R. BROZ, and M. H. MOSS: Liver function in chronic alcoholic patients. I. The incidence of liver disease as indicated by laboratory methods and suggested screening procedure. *Gastroenterology* **12**, 184 (1949).