

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut am Krankenhaus St. Georg, Leipzig
(Leiter: Prosektor Dr. med. habil. HERMANN ECK)

Zur Histopathologie der Leber bei chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis

Von

DIETER KNORRE

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 9. Dezember 1961)

Im pathologisch-anatomischen Schrifttum liegen außer von LA MANNA (SELBERG) befaßt sich vorwiegend mit den verschiedenen Verlaufsformen der Cholangitis) kaum größere systematische Untersuchungen zur Frage einer Leberschädigung bei chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis vor. Deshalb erschien es uns berechtigt, am laufenden Sektionsgut dieser Frage nachzugehen, zugleich in der Hoffnung, für die bioptischen Untersuchungen am Lebercylinder mehr Sicherheit in der Diagnostik der chronischen oder abgelaufenen Cholangitis zu gewinnen.

Material und Methode

Aus dem laufenden Sektionsgut eines Jahres (1960/61) wurden 125 Lebern mit chronischer Cholecystitis und gleichzeitiger Cholelithiasis gesammelt. Hinzu kommen sieben Fälle mit Verschlukterus durch Carcinom. Diesen 132 Fällen wurden 66 unausgewählte Sektionsfälle ohne Gallensteine zur vergleichenden Untersuchung der Leber gegenübergestellt.

Unter den 125 Fällen mit chronischer Cholecystitis und gleichzeitiger Cholelithiasis stellte die Gallenblasenerkrankung 32mal den Hauptbefund und mit ihren Folgezuständen meist auch die Todesursache dar. In 93 Fällen war die chronische Cholecystitis und Cholelithiasis Nebenfund.

Das Durchschnittsalter betrug in der Gallensteingruppe 63 Jahre, in der Vergleichsgruppe (ohne 2 Neugeborene und 3 Säuglinge) ebenfalls 63 Jahre. Von den 125 Fällen mit Gallensteinen gehörten 37 dem männlichen, 88 dem weiblichen Geschlecht an (Verhältnis 1:2,4).

Aus rechtem und linkem Leberlappen wurden jeweils mehrere Gewebsblöckchen zur histologischen Untersuchung entnommen, wobei Schnitte vom vorderen Leberrand und aus Hilusnähe wegen der dort physiologisch stärkeren Bindegewebsentwicklung vermieden wurden.

Ergebnisse

Erwartungsgemäß wurden die schwersten Leberveränderungen, abgesehen von den sieben Fällen mit Verschlukterus durch Carcinom, bei den 32 Fällen mit chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als Hauptbefund (Gruppe I) festgestellt. Bereits makroskopisch war in 13 dieser Fälle eine schwere Leberschädigung (Cholestase, Cholangitis, Leberabszesse, biliäre Cirrhose) erkennbar.

Bei den 93 Fällen mit chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als Nebenfund (Gruppe II) waren makroskopisch keine Zeichen einer Cholestase oder einer Entzündung der Gallenwege vorhanden.

Bei den 66 Vergleichsfällen ohne Gallensteine (Gruppe III) bestand ebenfalls makroskopisch kein Anhalt für eine Erkrankung der Gallenwege.

Gruppe I (32 Fälle mit chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als Hauptbefund):

In 16 Fällen waren mehr oder weniger schwere Gallengangs- und Leberveränderungen nachweisbar. Im einzelnen fanden sich: In sechs Fällen eine schwere chronische ascendierende eitrige Cholangitis und Pericholangitis mit Leberabscessen, darunter einmal cholangitische Sepsis und einmal Übergang in cholangitische Cirrhose; in sechs Fällen eine chronische ascendierende Cholangitis und Pericholangitis ohne Abscesse, darunter 4 Fälle mit cholangitischer Cirrhose; 1 weiterer Fall mit biliärer Cirrhose bei fast abgeklungener Cholangitis; 1 Fall mit schwerer Cholostase und 2 Fälle mit cholostatischer Cirrhose infolge Steinverschluß.

Diese 16 Fälle enthielten mit Ausnahme eines Falles, bei dem aber auch (wahrscheinlich infolge früherer Choledocholithiasis) eine stärkere Erweiterung des Ductus choledochus vorlag, Konkreme in den abführenden großen Gallengängen in Übereinstimmung mit der bekannten Erfahrung, daß meist eine *Cholostase* Voraussetzung für eine Infektion der Gallenwege ist.

Die Mesenchym- und Parenchymschäden der Leber waren bei diesen 16 Fällen am schwersten: Außer den schon genannten Leberabscessen oft erhebliche Dissoziation oder Nekrose der Leberzellen, häufig mit Gallepigmentablagerung, Gallethromben, auch körnigem Gallepigment in Kupfferschen Sternzellen, toxische Verfettung, periportale Bindegewebsvermehrung bis zur biliären Cirrhose (s. o.) sowie meist stärkere, zur Cholangitis gehörige periportale Rundzell- und Leukozytenansammlungen.

Auch die kleinen Leberarterienäste im Bereich der Periportalfelder waren bei eitriger Entzündung der benachbarten Gallengänge öfter beteiligt, so daß ein Bild wie bei End- oder Panarteriitis vorlag (KALK und WILDHIRT). Manchmal hatte die Entzündung auch auf kleine Pfortaderäste übergegriffen, gelegentlich mit Thrombenbildung („Endophlebitis“).

Bei den übrigen 16 Fällen dieser Gruppe waren keine krankhaften Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen erkennbar. Der Tod trat (wie übrigens auch bei einzelnen der erstgenannten 16 Fälle) an sonstigen Komplikationen, wie pericholecystitischer Absceß, Durchwanderungs- oder Perforationsperitonitis, Gallensteinileus, Pankreasnekrose oder abscedierende Pankreatitis oder auch nach Cholecystektomie ein.

Gruppe II (93 Fälle mit chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als Nebenfund):

Nur in einem der 93 Fälle (71jähriger Mann mit exacerbiert chronischer Bronchitis und konfluierenden Herdpneumonien) wurde durch die histologische Untersuchung eine eitrige Cholangitis und Pericholangitis, besonders im Bereich der kleinen Gallengänge festgestellt. Sie war der makroskopischen Entdeckung entgangen. Die übrigen 92 Fälle ließen dagegen an den intrahepatischen Gallengängen keine pathologischen Veränderungen mit Sicherheit erkennen.

Periportale *Rundzellansammlungen* wurden häufig gefunden; wenn man auch ganz vereinzelt Rundzellen Beobachtung schenkt, sogar in jedem der 93 Fälle. Nur in 15 Fällen waren sie reichlicher, in 10 Fällen aber lagen ziemlich dichte Rundzellansammlungen vor. Die Gallengänge waren von diesen Zellansammlungen so gut wie nie beeinträchtigt, wenn auch bei der engen Nachbarschaft von Gallengang, Arterie und Vene im Periportalfeld dichtere Rundzellansammlungen sich

gelegentlich einmal bis in die Nähe eines Gallenganges erstreckten. Nur selten war eine einzelne Rundzelle zwischen den Gallengangsepithelien ins Lumen hindurch gewandert.

Eine geringere, oft noch physiologische oder eine stärkere, zum Teil auch recht erhebliche *Verfettung* der Leberzellen wurde in 72 der 93 Fälle gefunden. In 18 Fällen war sie Ausdruck einer toxischen (durch Gewebszerfall, giftige Stoffwechselprodukte oder Bakterientoxine hervorgerufenen) Parenchymschädigung.

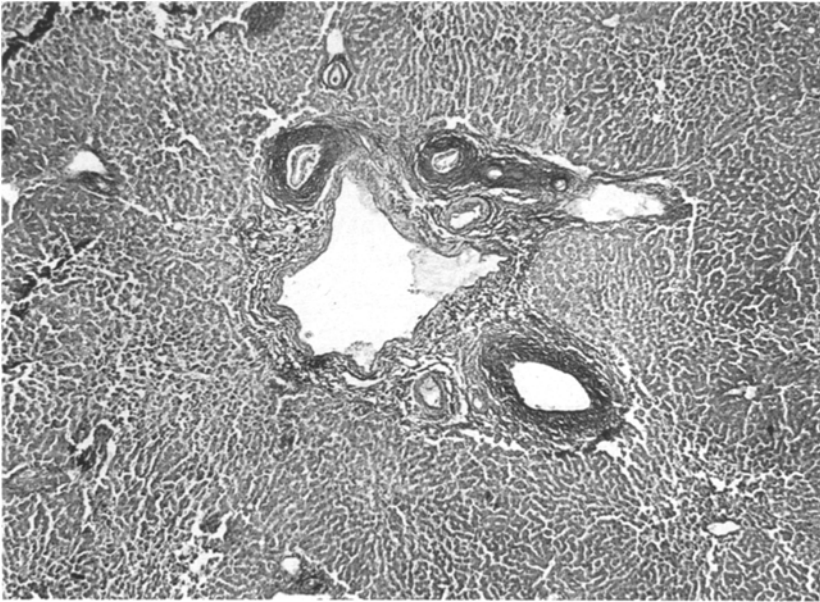


Abb. 1. Ringförmige Bindegewebsmäntel um Gallengänge im Periportalfeld bei einem Vergleichsfall ohne Gallensteine (76jährig, ♂, mit essentieller Hypertension, Atherosklerose, Encephalomalacie, Herdpneumonien und Decubitus. SN 790/61). Übersicht, van Gieson

Gruppe III (66 Vergleichsfälle ohne Gallensteine):

Auch bei den Vergleichsfällen waren periportale *Rundzellansammlungen* von nur vereinzelten Zellen bis zu dichteren Zellinfiltraten fast jedesmal, und zwar in 61 der 66 Fälle nachweisbar. Im allgemeinen waren sie gering, nur in sieben Fällen reichlicher, aber ohne auffällige Beziehung zu den Gallengängen. Eine Cholangitis konnte in keinem der 66 Fälle festgestellt werden.

Eine *Verfettung* der Leberzellen war in 42 der 66 Vergleichsfälle nachweisbar. In 10 Fällen war sie gering und noch als physiologisch zu betrachten. In 11 Fällen war sie toxischer oder toxisch-infektiöser Genese.

In den 93 Fällen mit chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als Nebenfund (Gruppe II) waren in 78%, bei den Vergleichsfällen ohne Gallensteine (Gruppe III) in 82% mehr oder weniger deutliche *ringförmige Bindegewebsmäntel* um größere und mittlere, manchmal auch um kleinere Gallengänge festzustellen (s. Abb. 1).

Um solche Bindegewebsmäntel zu finden, mußten oft mehrere Leberschnitte durchmustert werden, denn die ringförmigen Bildungen sind nicht in allen Leberabschnitten oder

etwa um alle Gallengänge in gleicher Deutlichkeit und Stärke ausgeprägt. Eine Altersabhängigkeit ließ sich nicht feststellen, denn sie wurden sowohl im jugendlichen wie im Greisenalter, aber auch schon beim Säugling gefunden.

Bei Gruppe I waren unter den 16 Fällen *ohne* Gallengangsveränderungen 13mal, unter den 16 Fällen *mit* Gallengangsveränderungen aber nur einmal deutliche Bindegewebsmäntel um intrahepatische Gallengänge nachweisbar. Bei eitriger Cholangitis und Pericholangitis waren die Fasern der Bindegewebsmäntel nämlich durch Zellansammlungen und entzündliches Ödem auseinandergedrängt; bei Vorliegen einer chronischen Gallengangsentzündung mit periportal Bindegewebsvermehrung bis zur cholangitischen Cirrhose war es sogar meist zur Aufsplitterung bis zur weitgehenden Auflösung der von Zellinfiltraten durchsetzten ringförmigen Bindegewebsmäntel gekommen. Bei Cholestase mit periportal Bindegewebsvermehrung, vor allem bei ausgeprägter cholestatischer Cirrhose zeigte sich ebenfalls oft eine deutliche Auflösung der Bindegewebsringe um die Gallengänge.

Die Aufsplitterung der Bindegewebsmäntel hatte auch öfter zu einer deutlichen Verbreiterung des Bindegewebes um die Gallengänge geführt, jedoch zu einer *unregelmäßigen*, den Gallengang nicht mehr so gleichmäßig ringförmig umgebenden Bindegewebsvermehrung. Bei ausgeprägter biliärer Cirrhose lag oft eine diffuse, nicht mehr auf die Umgebung der Gallengänge beschränkte Bindegewebsvermehrung vor, in der die ringförmigen Mäntel mit aufgegangen waren.

Besprechung

Wichtig für unsere Fragestellung sind die Leberveränderungen bei chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als *Nebenbefund* (Gruppe II). Dabei war zu entscheiden, ob sich in diesem oder jenem Falle nicht doch einmal Zeichen einer abgelaufenen Cholangitis in Form einer bindegewebigen Verbreiterung der Gallengangswandungen (KALK, KALK UND WILDHIRT, KETTLER, LA MANNA, LAUDA, WEPLER) erkennen ließen, einer fibrillären Neubildung, die nach RÖSSLE auch das Endstadium eines toxisch bedingten, sich in den Gewebsspalten entwickelnden acellulären ödematösen Prozesses, einer serösen Entzündung darstellen kann. Hier war die Untersuchung der 66 Vergleichsfälle ohne Gallensteine ausschlaggebend. Es fanden sich nämlich bei den 66 Vergleichsfällen noch etwas häufiger als bei den 93 Fällen der Gruppe II ringförmige Bindegewebsmäntel um größere und mittlere, seltener um kleinere Gallengänge ohne zellige Infiltration. Deutlich waren diese Bindegewebsringe in beiden Untersuchungsgruppen meist nur um einzelne Gallengänge ausgeprägt.

Diese Befunde führen uns zwangsläufig zu einer von den meisten bisherigen Untersuchern abweichenden Auffassung, indem sie uns lehren, daß ein mehr oder weniger deutlicher gleichmäßiger ringförmiger Bindegewebsmantel vorwiegend um größere und mittlere, aber auch um kleinere Gallengänge im Bereich der Periportalfelder als physiologisch zu betrachten ist. Erst seine Aufsplitterung mit Auflösung oder auch mit ungleichmäßiger Verbreiterung des Bindegewebsmantels läßt bei meist deutlicher periportal Bindegewebsvermehrung (nach Ausschluß einer portalen oder posthepatischen Cirrhose) den Schluß auf eine durchgemachte Cholangitis zu.

Im Gegensatz zu manchen chirurgischen Untersuchern (BURCKHART, PRÖSCHER und WAGNER, TIETZE und WINKLER, TZAMALUKA), nach denen es auch bei

unkomplizierter Cholecystitis und Cholelithiasis sehr häufig oder sogar fast regelmäßig zu Leberschäden kommen soll, konnten wir mit Ausnahme eines Falles nur beim eigentlichen Gallensteinleiden Schädigungen der Leber feststellen, die auf die chronische Cholecystitis und Cholelithiasis mit ihren Komplikationen zurückzuführen waren, und kommen damit den Untersuchungsergebnissen von AIELLO, ANSCHÜTZ, FOGARASI und POHL, LIGDAS sowie MÜHLBACH nahe. Die abweichenden Untersuchungsergebnisse hängen wahrscheinlich mit der intraoperativen Entnahme des Lebergewebes zusammen. Hier dürfte eine traumatische Schädigung durch die Operation sicher von Bedeutung gewesen sein, denn an Excisionsstücken aus der Leber sollen um so stärkere (passagere) Schäden nachweisbar sein, je später sie während der Operation entnommen werden, ganz abgesehen davon, daß die so häufig geübte Keilexcision aus dem vorderen Leberrand ebenso wenig über Veränderungen der Gesamtleber Aufschluß geben kann wie eine Probeexcision aus dem Gallenblasenbett bei Cholecystektomien.

Auch als pathologisch angesehene ringförmige Bindegewebsmäntel um die Gallengänge (s. o.), ferner mit einer chronischen Cholecystitis und Cholelithiasis oft irrtümlich in Zusammenhang gebrachte Veränderungen, die man bei allen möglichen Krankheiten, aber auch bei völlig Gesunden findet, wie periportale Rundzellansammlungen und eine Verfettung von Leberzellen, weiterhin Leberparenchymschäden verschiedenster Ätiologie dürften bei bioptischen Untersuchungen eine Häufung von Leberschäden auch bei *unkomplizierter* chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis vorgetäuscht haben.

Zusammenfassung

Bei 32 Fällen mit chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis als *Hauptbefund* (Gruppe I), sowie bei sieben Fällen mit Verschlußikterus durch Carcinom, fanden sich in der Leber Parenchymschäden als Folge einer Cholestase und intrahepatischen Cholangitis. Unter 93 Fällen mit chronischer Cholecystitis, Cholelithiasis als Nebenbefund (Gruppe II) lag nur *einmal* eine intrahepatische Cholangitis vor. Konzentrische Bindegewebsmäntel um einzelne intrahepatische Gallengänge waren in 78 % bei Gruppe II und in 82 % bei 66 Vergleichsfällen *ohne* Gallensteine (Gruppe III) nachzuweisen. Sie dürfen also nicht als Zeichen einer abgelaufenen Cholangitis angesehen werden. Bei biliärer Cirrhose kommt es zu Aufsplitterung oder zu ungleichmäßiger Verbreiterung dieser Bindegewebsringe.

Summary

In 32 autopsies in which chronic cholecystitis and cholelithiasis were the primary findings (Group I), and in 7 cases with obstructive jaundice due to carcinoma, there was parenchymal damage of the liver caused by the bile stasis and intrahepatic cholangitis. In 93 cases with chronic cholecystitis and cholelithiasis as secondary findings (Group II) intrahepatic cholangitis occurred only *once*. Concentric collars of connective tissue could be demonstrated about some intrahepatic biliary ducts in 78 % of Group II and in 82 % of 66 comparable cases *without* gallstones (Group III). These rings of connective tissue should not be looked upon as evidence of a healed cholangitis. In biliary cirrhosis the periductal connective tissue either breaks up or becomes irregularly more extensive.

Literatur

- AIELLO, G.: Zur Frage der Häufigkeit der kapillären Cholangitis. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **130**, 415 (1924).
- ANSCHÜTZ: Verh. Dtsch. Ges. Chir. 51. Tagg. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **148**, 242 (1927).
- BURCKHART, TH.: Zur Frage der intrahepatischen Begleitcholangitis bei Cholelithiasis. *Chirurg* **27**, 408 (1956).
- FOGARASI, D., u. W. POHL: Pathologie des Gallensystems bei chirurgischen Erkrankungen. Wien u. Düsseldorf: Wilhelm Maudrich 1953.
- KALK, H.: Cirrhose und Narbenleber. Stuttgart: Ferdinand Enke 1954.
- , u. E. WILDHIRT: Die Bedeutung der bioptischen Untersuchungsmethoden für die Diagnose der Cholangitis. Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **17**, 1953, 280 (1954).
- — Cholangitis und Choledochusstein. Kongreßber. 45. Tagg Nordwestdtsh. Ges. Inn. Med. 1955, S. 47. Lübeck: Hansisches Verlagskontor 1955.
- — Cholangitis — Choledochusstein. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1253 (1956).
- KETTLER, L. H.: Die Leber. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie (KAUFMANN), 11. u. 12. Aufl., Bd. III, S. 913. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958.
- LA MANNA, S.: Häufigkeit und morphologische Kennzeichen der Cholangitiden. *Virchows Arch. path. Anat.* **296**, 240 (1936).
- LAUDA, E.: Die cholangitischen Zirrhosen. Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **17**, 1953, 269 (1954).
- LIGDAS, E.: Über die Pathologie des Leberparenchyms bei Erkrankungen des Gallenblasyems. *Ärzt. Wschr.* **14**, 937 (1959).
- MÜHLBACH, M.: Zur Frage eines Zusammenhanges zwischen chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis einerseits und Schädigungen des Mesenchyms und Parenchyms der Leber andererseits. Inaug.-Diss. Leipzig 1961.
- PRÖSCHER, H., u. S. WAGNER: Veränderungen des Leberparenchyms bei Erkrankungen der Gallenwege. *Zbl. Chir.* **84**, 1472 (1959).
- RÖSSLER, R.: Entzündungen der Leber. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (HENKE-LUBARSCH), Bd. V/I, S. 243. Berlin: Springer 1930.
- Über die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **291**, 1 (1933).
- Über wenig beachtete Formen der Entzündung von Parenchymen und ihre Beziehung zu Organsklerosen. Verh. dtsch. Ges. Path. **27**, 152 (1934).
- Über die serösen Entzündungen der Organe. *Virchows Arch. path. Anat.* **311**, 252 (1944).
- Seröse Entzündung. Verh. dtsch. Ges. Path. **1944**, 1 (1949).
- SELBERG, W.: Die pathologische Anatomie der Cholangitis. Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **17**, 1953, 230 (1954).
- TIETZE, A., u. K. WINKLER: Die Beteiligung des Leberparenchyms an der Gallensteinkrankheit. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **129**, 1 (1924).
- TZAMALUKA, G.: Pathologische Veränderungen der Leber bei Gallenerkrankungen. *Zbl. Chir.* **78**, 1700 (1953).
- WEPLER, W.: Pathologie der Cholangitis. *Ärzt. Praxis* **8**, 1 (1956).

Dr. D. KNORRE,

Pathologisch-Bakteriologisches Institut am Krankenhaus St. Georg,
Leipzig N 21, Anhalter Straße 4