

Kollidonspeicherung in Leberpunktaten*

P. ENZMANN und E. LANGER

Institut für Pathologie des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
(Vorstand: Prof. Dr. E. LANGER)

Eingegangen am 3. Januar 1969

Kollidon (PVP) Storage Studied in Liver Biopsies

Summary. Liver tissue, obtained by needle biopsy of four patients who had received various amounts of kollidon (PVP), contained storage cells with vacuoles resembling droplets of kollidon. The various forms of storage cells could be divided into three basic types. The origin of these storage cells from hepatic or mesenchymal cells was not always easy to determine. The great affinity of the cells containing kollidon for nuclear fast red, and the resulting intense red staining of their cytoplasm served as an important diagnostic criterium for excluding other storage cells, such as those of lipid storage diseases. In the patient who received the greatest amount of kollidon, the storage cells containing kollidon were associated with a tissue reaction which we designate "reactive chronic granulomatous kollidon hepatitis". It persisted to a somewhat lesser extent in the second liver biopsy taken more than two years after the kollidon infusion. Progression of this chronic hepatitis, therefore, seems unlikely. The type and extent of the kollidon storage as well as the development of a granulomatous kollidon hepatitis depend on the size of the molecule, on the amount of kollidon administered, and on the length of time between infusion and examination of the tissue.

Zusammenfassung. In Leberpunktaten von 4 Patienten, die Infusionen verschieden großer Mengen von Kollidon bekommen hatten, enthielt das Lebergewebe Speicherzellen mit Vacuolen, die Kollidontröpfchen entsprachen. Die verschiedenen Formen der Speicherzellen lassen sich in 3 Grundtypen aufgliedern. Die Abstammung dieser Speicherzellen von Leber- und Mesenchymzellen ist nicht immer eindeutig festzustellen. Die hohe Affinität der kollidonthaltigen Zellen zum Kernechtrot und die damit verbundene intensive Rotfärbung ihres Cytoplasma wird als wichtiges diagnostisches Kriterium zur Abgrenzung von anderen Speicherzellen, z. B. bei Lipoidspeicherkrankheiten, herausgestellt. Bei dem Patienten mit der größten infundierten Kollidonmenge war eine Gewebsreaktion mit den Kollidon enthaltenden Speicherzellen eng verknüpft, die als „reaktive chronische granulomatöse Kollidonhepatitis“ bezeichnet wird. Sie bestand in etwas geringerem Ausmaß noch in dem zweiten Leberpunktat desselben Patienten, das über 2 Jahre nach der Infusion gewonnen wurde. Eine Progredienz dieser chronischen Hepatitis ist deshalb unwahrscheinlich. Art und Ausmaß der Kollidonspeicherung sowie die Entstehung einer granulomatösen Kollidonhepatitis sind von der Molekülgröße, der Menge des verabreichten Kollidon und der Zeitspanne zwischen Infusion und geweblicher Untersuchung abhängig.

Nach Einführung des synthetisierten Kollidon (K), ein Polyvinylpyrrolidon (REPPE, 1940), als Blutersatzmittel in die Therapie (HECHT u. WEESE, 1943) konnte man zunächst keine zelluläre Speicherung dieser Substanz im Tierversuch nachweisen (HECHT u. WEESE, 1943; KORTH u. HEINLEIN, 1943). Erst in weiteren experimentellen Untersuchungen berichtete man über Vacuolen in Zellen und hielt sie für das Äquivalent des K (RIEDL u. ZIPF, 1944; BARGMANN, 1947; FRESSEN u. WEESE, 1952; BRASS, 1957). Diese Befunde bestätigte man schließlich mehrfach (MÜLLER, 1948; AMMON u. BRAUNSCHMIDT, 1949; NELSON u. LUSKY, 1951;

* Herrn Prof. Dr. H. MEESEN zum 10. 9. 1969.

FRANK u. HARTMANN, 1951; RAVIN u. SELIGMAN, 1952; BARNER, 1952; STERN, 1952; WRAGE, 1955; MAURER, DIXON u. DUKSTEIN, 1955; HECKNER u. GEHLMANN, 1956; HEINLEIN u. HÜBNER, 1958; AMMON u. DEPNER, 1957; HUEPER, 1959; LINDNER, 1960; MOHN, 1960; MEIJER, 1962) und betonte auch die große Ähnlichkeit der Zellveränderungen in Milz, Lymphknoten, Leber und anderen Organen mit jenen bei Lipoidspeicherkrankheiten (AMMON u. MÜLLER, 1949; BARFUSS u. EICHLER, 1949).

Im Obduktionsgut stellte man erstmals bei Kindern (SCHOEN, 1949) eine celluläre Speicherung von K in verschiedenen Organen fest, die mit jenen im Tierexperiment übereinstimmten, obwohl zunächst gleichartige Untersuchungen negativ ausgefallen waren (KORTH u. HEINLEIN, 1943; SCHALLOCK, 1943; RANDEATH, 1947; AMMON u. MÜLLER, 1949; BERNHARD, GRUBIN, ISLAMI, HAKIM, BRINNING u. KNAUF, 1954; BUSCH, 1955). Diese autopsischen Befunde konnten dann bei Kindern und Erwachsenen mehrfach erhoben werden (FRESEN u. WEESE, 1952; JECKELN, 1952; HÜSSELMANN, 1952; BRASS, 1952; KLUGE, 1952; WEBER u. RHEINFELDER, 1953; TRAENCKNER, 1954; GRESSER, 1963; EUFINGER, 1964; SCHNEIDER, HONDA u. MOTOKI, 1965). Im Gegensatz dazu sind Speicherungen von K an biopsisch gewonnenem Lebergewebe nur einmal mitgeteilt (GALL, ALTEMEIER, SCHIFF, HAMILTON, BRAUNSTEIN, GUSEFFI u. FEIMANN, 1954), sonst im Schrifttum und in einschlägigen Monographien (POPPER, 1961; WEPLER u. WILDHIRT, 1968) nicht erwähnt.

Eigene Untersuchungen an biopsisch gewonnenen Leberpunktaten sollen deshalb Art und Form der K-Speicherung und die damit verbundenen Zellveränderungen, sowie ihre diagnostische Erfassung und Abgrenzung aufzeigen und das Schicksal des K im Gewebe, so weit es lichtmikroskopisch faßbar ist, darstellen¹.

Eigene Befunde

Fall I. A. J., geb. am 21. 1. 21, hatte im Jahre 1942 eine Gelbsucht und 20 Jahre vorher eine Leberquetschung durch Unfall. Im Jahre 1966 resezierte man ihm wegen eines präpylorischen Ulcus zwei Drittel des Magens und infundierte anschließend 5000 ml Periston. Seit dieser Zeit zunehmende Atemnot, Leistungsschwäche und Herzinsuffizienz. Deshalb stationäre Aufnahme in das städt. Krankenhaus Erding, wo man eine vergrößerte Leber, einen leichten Diabetes mellitus und eine starke Hyperlipämie feststellte. Wegen des Verdachtes einer Fettleber wurde am 7. 4. 67 die Leber punktiert.

Histologischer Befund (E 4087/67). Vorwiegend zentroacinäre großtropfige Verfettung II. Grades und feinkörniges Cytoplasma der fettfreien Leberzellen mit gleich großen und runden Kernen. An verschiedenen Stellen der Läppchen Gruppen sehr großer Zellen mit einem zart basophilen Cytoplasma, das viele kleine, unscharfe Vacuolen enthält, sich teilweise in der Turnbullblaureaktion diffus blau darstellt und mit Kernechtrot leuchtend rot anfärbt (Abb. 1a und b). Die Kerne dieser Zellen klein, chromatindicht und stechapfelförmig. Kleine Einzelvacuolen befinden sich auch in einigen Sternzellen, die periportal Felder unverändert.

Fall II. M. G., geb. am 25. 2. 20, hatte seit 1956 eine etwas druckschmerzhafte, geschwollene Leber, die 3 Querfinger unter den Rippenbogen reichte. Im Anschluß an eine Magenresektion wegen eines ulcus duodeni im September 1966 erhielt der Patient 5mal 500 ml Periston mit 5000 ml Laevulose infundiert. Von Januar bis März 1967 stationäre Behandlung wegen einer anikterischen Hepatitis im Krankenhaus Oberstdorf, wo man am 4. 4. 67 die Leber punktierte.

1. Den Herren Chefarzten Dr. EDERER (Fall II), Dr. ROLLWAGEN (Fall I und IV) und Dr. TEICHMANN (Fall III) danken wir für die Überlassung der Krankengeschichten und der Leberpunktateylinder.

Histologischer Befund (E 3884/67). Bei regelrechtem Bau der Läppchen findet man kleine, optisch leere Vacuolen in mehreren Sternzellen und in einzelnen geschwollenen Leberzellen mit zart wolkigem basophilem Cytoplasma, das sich mit Kernechtrot leuchtend darstellt und manchmal eine leichte diffuse Blaufärbung in der Turnbullblaureaktion gibt. Die Kerne dieser Zellen sehr eingedellt und randständig. Gleichartige cytoplasmareiche Zellen in den periportaln Feldern und manchmal gruppenartig in Sinusoiden.

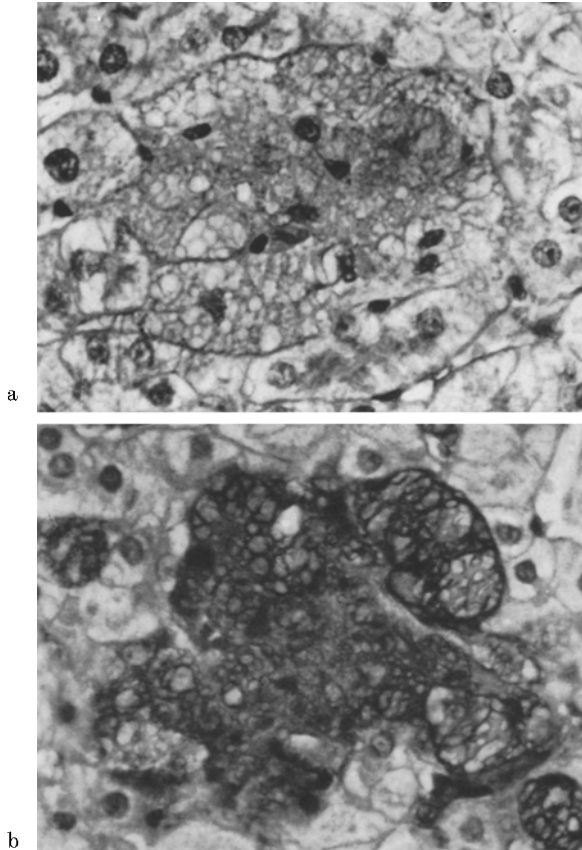


Abb. 1. a Kollidonhaltige, kleinvacuolige Leberzellen des Typ I mit kleinen, chromatindichten Kernen. b Eisenpositive Cytoplasmahüllen, im Bild als schwarze Konturen, um die Kollidonpartikelchen. Formol, Hämalaun-Eosin (a) und Turnbullblau (b), Vergr. 450fach

Histologischer Befund der 13 Monate später durchgeführten Kontrollpunktion (E 5812/68). Gleichartige vacuolisierte Zellen mit pyknotischen Kernen und denselben färberischen Eigenschaften in Sinusoiden und teilweise in periportaln Feldern. Gelegentlich auch zerfallene Zellen mit leichter reaktiver Vermehrung der Sternzellen.

Fall III. M. G., geb. am 22. 3. 22, erkrankte 1941 in Rußland an Gelbsucht und 1944 an Malaria. Wegen wiederholter Magenschmerzen und röntgenologisch darstellbaren Ulcusnarben erfolgte eine Teilresektion des Magens im Februar 1966. Anschließend erhielt der Patient Infusionen von insgesamt 15 Flaschen je 500 ml Periston. Zwei Monate später Relaparatomie wegen Verwachsungen und Ascites. 8 Wochen danach zunächst leichter, dann stärkerer, 4 Wochen dauernder Ikterus, verbunden mit Schmerzen im rechten Oberbauch, besonders beim Atmen und nach dem Essen. Bei dem stationären Aufenthalt November 1966 im Krankenhaus der LVA in Bad Wörishofen tastete man eine derbe Leber 1 Querfinger unter dem

Rippenbogen. Das Serumbilirubin betrug 1,11 mg%, die saure Phosphatase 34,8 HE und das Bromsulphalein 16,7%. Wegen des Verdachtes einer chronischen Hepatitis mit Begleitchoolangitis punktierte man am 2. 2. 67 die Leber.

Histologischer Befund (E 9193/66). Unregelmäßig verbreiterte und stellenweise unscharf gegen das Lebergewebe abgesetzte periportale Felder (Abb. 3a und b) mit vielen jungen Bindegewebszellen, stab- und segmentkernigen Granulocyten, sowie sehr cytoplasmareichen großen Schaumzellen, auch in den Läppchen und dort besonders zahlreich um die Zentralvenen. Ihr Cytoplasma zart basophil mit verschieden großen, unscharfen Vacuolen und teils chromatinarmen, breitovalen oder nierenförmigen, teils sehr dichten, kleinen und stechapfelartigen Kernen. Große Vacuolen im Cytoplasma grenzen scharf oder unscharf von einander ab.

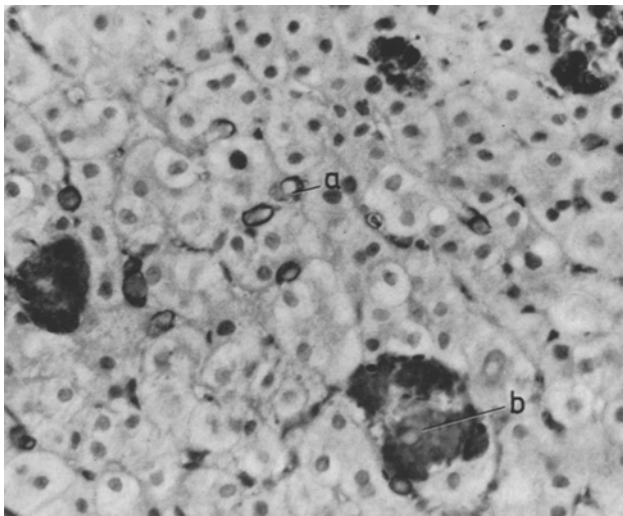
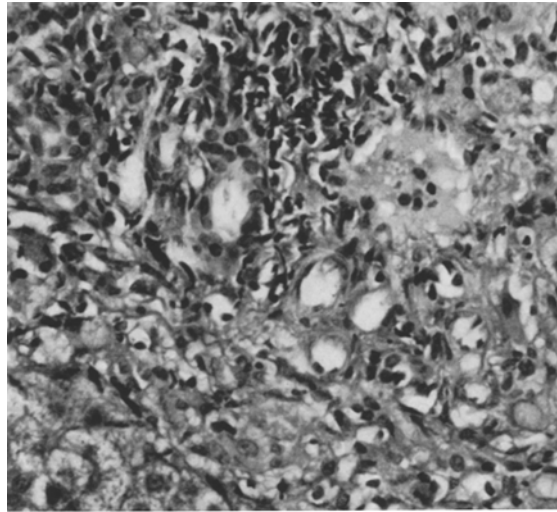


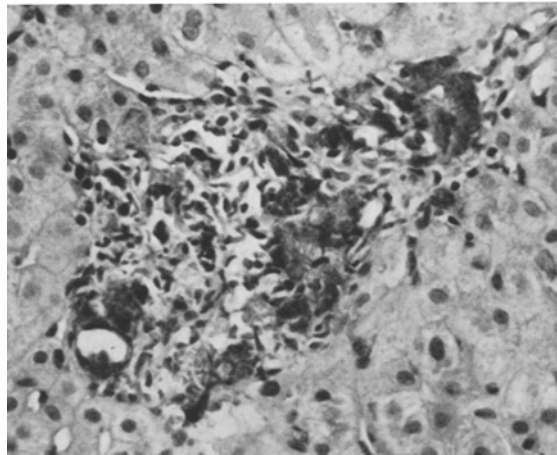
Abb. 2. *a* Kollidon enthaltende Sternzellen des Typ III, sog. Lochzellen, und *b* zerfallene, mit Kernechtrot leuchtend rot, im Bild schwarz, dargestellte Speicherzellen. Formol, Kernechtrot, Vergr. 250fach

An anderen Stellen enthalten diese geblähten, cytoplasmareichen Zellen kaum Vacuolen und haben nur einen scholligen Zelleib. Sie entsprechen einerseits abgewandelten Leberzellen, andererseits enorm geblähten Sternzellen. Viele, kaum vergrößerte Sternzellen enthalten nur eine scharf konturierte, optisch leere Vacuole (Abb. 2). Gruppen ein- und mehrkerniger Speicherzellen sind von lymphoiden Rundzellen, proliferierten Sternzellen, Histiocyten und neutrophilen Granulocyten umgeben und bilden so Knötchen, teilweise mit gewucherten Gallengängen in den verbreiterten portalen Feldern. In einem solchen Feld mehrkernige Riesenzellen (Abb. 3a), sowie Makrophagen mit kleinen optisch leeren Vacuolen, reichlich Granulocyten, Lymphocyten und einzelnen monocytoiden Zellen (Abb. 3b), außerdem sehr viele argyrophile Fasern (Abb. 3c), die ebenfalls vermehrt um Speicherzellen in den Läppchen vorkommen. Das Cytoplasma einiger Speicherzellen enthält manchmal ein feines, kaum granuliertes, bräunliches und eisenpositives Pigment. Außerdem färbt sich das Cytoplasma in der Eisenreaktion um die Vacuolen diffus blau. Das Cytoplasma aller Speicherzellen, einschließlich der mit Einzelveacuolen versehenen Sternzellen, stellt sich mit Kernechtrot leuchtend rot dar. Verschieden große Cytoplasmaschollen zerfallener Speicherzellen liegen frei im Gewebe.

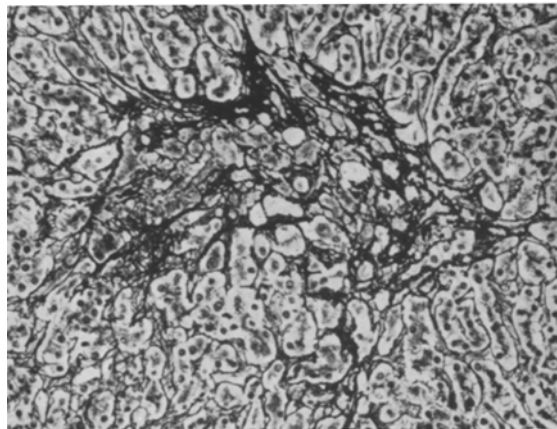
Histologischer Befund der 16 Monate später durchgeführten Zweitpunktion (E 6092/68). Noch immer verschieden große Speicherzellen im Lebergewebe, deren Cytoplasma sich mit Kernechtrot leuchtend rot darstellt und kleine optisch leere Vacuolen enthält. Die periportalen



a



b



c

Abb. 3. a Granulomatöse Kollidonhepatitis mit verbreitertem, zellreichem und unscharf begrenztem portalem Feld und einer mehrkernigen Riesenzelle, b reichlich kollidonthaltige Histiocyten, sowie c Vermehrung der argyrophilen Fasern und Untergang von Leberzellen. Formol, Hämalaun-Eosin (a), Turnbullblaureaktion (b), Versilberung nach GOMORI (c), Vergr. 250fach (a, b) und 100fach (c)

Felder grenzen scharf gegen das Parenchym ab und enthalten stellenweise vermehrt Kollagen und einzelne Speicherzellen, während entzündliche Zellinfiltrate fehlen.

Fall IV. F. G., geb. am 21. 6. 14, bekam nach einer gynäkologischen Operation am 2. 7. 67 eine Woche lang täglich Infusionen, die u. a. auch Periston enthielten, in welcher Menge ist jedoch nicht bekannt. Am 12. 9. 68 punktierte man die Leber wegen unklarer Oberbauchbeschwerden.

Histologischer Befund (E 10989/68). In dem regelrecht strukturierten Lebergewebe mit sehr viel feinkörnigem Lipofuscin in den zentralen Läppchenteilen fallen alle Sternzellen in der Turnbullblaureaktion durch die intensive leuchtend rote Färbung ihres Cytoplasma mit Kernechtrot auf und in den übrigen Färbungen durch eine zarte Basophilie um kleine, optisch leere, scharf konturierte Vacuolen.

Besprechung der Befunde

Alle 4 Beobachtungen sind durch celluläre Speichervorgänge in der Leber gekennzeichnet, deren verschieden geformte Speicherzellen in drei Grundtypen zusammengefaßt werden können.

Den *ersten* Typ kennzeichnen sehr geblähte, wabig umgewandelte, entweder einzeln oder in kleinen Verbänden liegende Leberzellen mit verschiedenen großen optisch leeren Vacuolen im Cytoplasma und dadurch verkleinerten, sehr dichten Kernen, die stechapfelförmig deformiert und oft peripherwärts abgedrängt sind (Abb. 1a). In der Berlinerblau- und in der Turnbullblaureaktion hebt sich häufig um die Cytoplasmavacuolen eine zarte, diffus blau gefärbte Hülle ab.

Der *zweite* Typ hat Unterschiede in Größe und Gestalt der Speicherzellen. Sie sind durchschnittlich kleiner als die der ersten Form und haben sehr viele kleine und kleinste Vacuolen in ihrem geschwollenen Cytoplasma, sowie einen meist peripher abgedrängten, eingedellten, sehr chromatinreichen Kern. Außerdem besteht eine verstärkte Basophilie des Cytoplasma, besonders in unmittelbarer Nachbarschaft der Vacuolen. Diese Speicherzellen liegen einzeln oder in Gruppen (Abb. 3b) und sind oft von einem mehr oder minder dichten Gespinnst argyrophiler Fasern umgeben (Abb. 3c). Die Abstammung dieser Zellen von Leber- und Mesenchymzellen ist nicht immer eindeutig durchzuführen, wenngleich solche mit vielen argyrophilen Fasern sehr wahrscheinlich mesenchymaler Natur sind.

Der *dritte* Typ der Speicherzellen besteht eindeutig aus v. Kupfferschen Sternzellen mit typischer Lokalisation innerhalb der Läppchen und nur einer verschieden großen Vacuole, um die das Cytoplasma mit dem Kern nur noch einen sehr schmalen Saum bildet. Solche Zellen sehen wie durchlocht aus, so daß man sie auch als „Lochzellen“ bezeichnen kann (Abb. 2).

Die ersten beiden Typen der Speicherzellen können zerfallen. Sie liegen dann als Cytoplasmafragmente mit und ohne Vacuolen in Form scholliger Gebilde meistens im Zentrum großer Zellansammlungen. Im Gegensatz dazu zerfallen die Speicherzellen des dritten Typs nicht.

Die kleinen Waben und die teils scharf, teils unscharf begrenzten, verschieden großen Vacuolen in den Speicherzellen entsprechen K-Tröpfchen. Sie färben sich mit Ausnahme von Kongorot mit keinem der in der histologischen Technik verwendeten Farbstoffe an. Im Gegensatz dazu hat das die K-Tröpfchen umgebende Cytoplasma eine hohe Affinität zu Kernfarbstoffen und stellt sich deshalb mit Hämalan und Eisenhämatoxylin basophil dar. Sehr eindrucksvoll äußert sich aber diese Basophilie in der intensiven Färbung des Cytoplasma mit Kernechtrot, besonders in unmittelbarer Nachbarschaft der K-Tröpfchen, so daß diese von roten Hüllen umgeben sind. Bereits in Versuchen zur Darstellung der

K-Tröpfchen im Gewebe beobachtete man die stärkere Anfärbbarkeit dieser Cytoplasmahüllen (BRASS, 1952; FRESSEN u. WEESE, 1952; HÜSSELMANN, 1952; JECKELN, 1952; HEINLEIN u. HÜBNER, 1958). Sie sei zwar besonders um alte Ablagerungen festzustellen, aber doch nicht überzeugend genug (HEINLEIN u. HÜBNER, 1958). Wir halten jedoch diese hohe Affinität des Cytoplasma der mit K gespeicherten Zellen zum Kernechtrot für so charakteristisch, um sie als diagnostisches Kriterium zum leichten Auffinden solcher Speicherzellen in Leberpunktaten besonders herauszustellen. Die diffuse positive Eisenreaktion der Hüllen um die K-Teilchen, schon in Tierversuchen um alte Peristonablagerungen beschrieben (AMMON u. MÜLLER, 1949; FRESSEN u. WEESE, 1952; BARNER, 1952; BRASS, 1952), läßt sich auch in den K-haltigen Speicherzellen der Leberpunktate nachweisen. Sie beruht sehr wahrscheinlich auf einer Störung in der Verarbeitung des beim Hämoglobinabbau freiwerdenden Eisens, besonders in den durch das K teilweise blockierten Sternzellen. Außer diesem charakteristischen färberischen Verhalten der Speicherzellen konnte in allen vier Beobachtungen die gespeicherte Substanz als K auch anamnestisch durch den Nachweis von Infusionen großer Mengen dieses Plasmaexpanders belegt werden. So wurden im ersten Fall 5000 ml im Laufe einer Woche, im zweiten Fall 2500 ml und im dritten sogar 7500 ml Periston gegeben, während beim vierten Fall die Menge nicht mehr zu eruieren war.

In den Lebercylindern der Punktationen, die im ersten Fall 1 Jahr, im zweiten Fall zunächst 8 Monate, dann 1 Jahr und 9 Monate, im vierten Fall 1 Jahr und 2 Monate nach der Peristoninfusion durchgeführt wurden, waren nur Speicherzellen von den beschriebenen Typen zu finden. In der dritten Beobachtung, bei der die Leberpunktion 1 Jahr nach der Infusion erfolgte, besteht aber in enger Verknüpfung mit dem gespeicherten K eine gewebliche Reaktion, die sich in einer granulomartigen reticulohistiozytären Zellproliferation mit Granulocyten, Lymphocyten und mehrkernigen Riesenzellen äußert und die sowohl in den portalen Feldern als auch intralobulär vorkommt. Außerdem findet man vermehrte argyrophile und kollagene Fasern, schließlich K-Tröpfchen nach Zerfall der Speicherzellen teils frei im Gewebe, teils in Makrophagen. Man sieht dann intralobulär die Frühstadien der reticulohistiozytären Gewebsreaktion um zerfallene, K-haltige Leberzellen mit mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen, die auch in größeren portalen Entzündungsarealen vorkommen. Die unscharfe Begrenzung dieser portalen und intralobulären Herde, ihre celluläre Zusammensetzung und granulomatöse Struktur erlauben es, diese Entzündung der chronischen Hepatitis zuzuordnen. Man kann sie deshalb in den Formenkreis der granulomatösen Hepatitis eingliedern und als „reaktive chronische granulomatöse Kollidonhepatitis“ bezeichnen, da es sich um eine gewebliche Antwortreaktion auf das infundierte K handelt. Daß sie aber keine progrediente Veränderung entsprechend einer chronischen aggressiven Hepatitis darstellt, belegt die zweite 2 Jahre und 4 Monate nach der K-Infusion durchgeführte Leberpunktion, die zwar qualitativ die gleichen geweblichen Veränderungen wie die erste ergab, aber quantitativ bereits die Zeichen der Rückbildung, so daß ein Fortschreiten mit Übergang in eine Cirrhose nicht zu erwarten ist.

In Leberpunktaten sah man zwar Speicherungen von K in Leberzellen, v. Kupfferschen Sternzellen und Makrophagen (GALL, ALTEMEIER, SCHIFF, HAMILTON, BRAUNSTEIN, GUISEFFI u. FEIMANN, 1954), jedoch ohne eine reaktive chronische granulomatöse Hepatitis. Mesenchymale Reaktionen auf infundiertes

K sind aber von Untersuchungen am Obduktionsgut nicht nur bei Erwachsenen (HÜSSELMANN, 1952; KLUGE, 1952; HONDA u. MOTOKI, 1965; KOJIMA, TAKAHASHI u. HONDA, 1967; HOSOKAWA, UCHINO u. MIYAZATO, 1966), sondern auch bei Säuglingen und Kindern (SCHOEN, 1949; BRASS, 1952; JECKELN, 1952) bekannt. Aus diesen Untersuchungen, sowie aus zahlreichen tierexperimentellen Studien (BARGMANN, 1947; AMMON u. MÜLLER, 1949; BARFUSS u. EICHLER, 1949; NELSON u. LUSKY, 1951; FRESEN u. WEESE, 1952; BRASS, 1952; HUEPER, 1956; AMMON u. DEPNER, 1957; LINDNER, 1964) geht eindeutig die Abhängigkeit der geweblichen Veränderungen von der Dosis und dem Molekulargewicht des verabfolgten K, sowie der Zeit zwischen Applikation und geweblicher Untersuchung hervor. Jedes Stadium der Speicherung weist deshalb eine charakteristische gewebliche Veränderung auf, was auch in unseren 4 Beobachtungen deutlich zum Ausdruck kommt. Eine lichtmikroskopisch sichtbare celluläre Speicherung von K ist aber nicht nur abhängig von der verabreichten Menge, sondern auch vom Molekulargewicht, wobei niedermolekulare Chargen schnell ausgeschieden und kaum längere Zeit gespeichert werden. Nach Infusionen von mehr als 200 g Polyvinylpyrrolidon fand man im Obduktionsgut nur geringe celluläre Speicherungen in Leber, Milz, Niere und Lunge (HONDA u. MOTOKI, 1965). Erst bei Mengen über 350 g traten außer der cellulären Speicherung riesenzellhaltige granulomatöse Veränderungen auf. So wird auch die reaktive chronische granulomatöse Hepatitis im Fall III verständlich, da dieser Patient mit 7500 ml die höchste K-Menge erhalten hatte im Gegensatz zu den übrigen drei Patienten. Daß die nach hohen K-Gaben aufgetretenen Gewebsveränderungen noch nach über 2 Jahren bestehen können und im Leberpunktat nachweisbar sind, wie es der Fall III lehrt, sei besonders hervorgehoben, da klinische Kontrolluntersuchungen nach Verabreichung größerer K-Mengen (GLEISS, 1953; STENGER u. MÜLLER, 1954; RÜFFNER, 1955; STEPERT, 1957) mit den üblichen Laboratoriumsmethoden keinen Hinweis dafür ergeben haben. Eine bereits vor der K-Infusion bestandene Leberschädigung, die eine verstärkte Speicherung dieses Plasmaexpanders zur Folge haben soll (HÜSSELMANN, 1952), läßt sich für unsere Beobachtungen klinisch und morphologisch ausschließen.

Die Kenntnis der verschiedenen Stadien der K-Speicherung und die damit zusammenhängenden Zell- und Gewebsveränderungen in Leberpunktaten, ist aus diagnostischen Gründen wesentlich, besonders auch deshalb, weil gerade in Frühstadien die Speicherzellen mit den üblichen Färbemethoden nicht ohne weiteres von Zellen bei Lipoidspeicherkrankheiten abzugrenzen sind. Nur die starke Anfärbbarkeit der K-haltigen Speicherzellen mit Kernechtrot ist unseres Erachtens das einzige Kriterium der Unterscheidung bei Routineuntersuchungen. Da aber Speicherungen von K auch in anderen Organen vorkommen, wie Untersuchungen am Obduktionsgut ergeben haben, können solche Zellveränderungen auch in Punktaten der Niere, Milz und Lunge auftreten und dann wegen ihrer intensiven Rotfärbung mit Kernechtrot diagnostisch erfaßt und richtig gedeutet werden.

Literatur

- AMMON, R., u. G. BRAUNSCHMIDT: Das Schicksal des Peristons im Organismus. *Biochem. Z.* **319**, 370—377 (1949).
 —, u. E. DEPNER: Ausscheidung und Verhalten verschiedener Polyvinylpyrrolidon-Typen im Organismus. *Z. ges. exp. Med.* **128**, 607—628 (1957).

- AMMON, R., u. W. MÜLLER: Der Einfluß hoher Peristongaben auf den Kaninchenorganismus unter besonderer Berücksichtigung der Speicherorgane. Dtsch. med. Wschr. **15**, 465—467 (1949).
- BARFUSS, F., u. O. EICHLER: Periston bei wiederholter Darreichung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **206**, 345—356 (1949).
- BARGMANN, W.: Über Milzveränderungen nach Zufuhr des Blutflüssigkeitsersatzes Periston. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 162—166 (1947).
- BARNER, F. R.: Über Eisen- und Periston- (Kollidon-) Speicherung. Z. ges. inn. Med. **23**, 1074—1086 (1952).
- BERNHARD, W. G., H. GRUBIN, A. H. ISLAMI, H. HAKIM, R. BRINNING, and R. KNAUF: Functional and anatomic effect of polyvinylpyrrolidone. Ann. Surg. **139**, 397—402 (1954).
- BRASS, K.: Morphologische Befunde beim Mensch und Kaninchen nach wiederholter Periston- (Kollidon-) Zufuhr. Frankfurt. Z. Path. **63**, 95—112 (1952).
- BUSCH, H.: Gefährdet die Therapie mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln den Patienten? Ther. d. Ggenw. **9**, 324—327 (1955).
- EUFINGER, H.: Schock und Plasmaexpander. Symp.: Schock und Plasmaexpander, S. 84—88 (1964).
- FRANK, W., and M. D. HARTMANN: Tissue changes following the use of plasma substitutes. Arch. Surg. **63**, 728—738 (1951).
- FRESEN, O.: Versuche mit Kollidon verschiedener Teilchengrößen. Verh. Dtsch. path. Ges. **33**, 126 (1949).
- , u. H. WEESE: Das gewebliche Bild nach Infusion verschiedener Kollidonfraktionen (Periston N, Periston, hochviscöses Periston) beim Tier. Beitr. path. Anat. **112**, 43—62 (1952).
- GALL, E. A., W. A. ALTEMEIER, L. SCHIFF, D. L. HAMILTON, H. BRAUNSTEIN, J. GUISEFFI, JR., and G. FEIMANN: Liver lesions following intravenous administration of polyvinylpyrrolidone (PVP). Amer. J. clin. Path. **23**, 1187—1189 (1954).
- GLEISS, J.: Kollidon-Plasma- und Kollidon-Infusionen beim Kind. Kinderärztl. Prax. **21**, 342—347 (1953).
- GRESSER, A.: Gewebsschädigungen nach Anwendung von Periston-N? Dtsch. med. Wschr. **88**, 2217—2218 (1963).
- HECHT, G., u. H. WEESE: Periston ein neuer Blutflüssigkeitsersatz. Münch. med. Wschr. **1**, 11 (1943).
- HECKNER, F., u. F. GEHLMANN: Cytologische Beobachtungen zur Kollidonspeicherung. Z. ges. exp. Med. **127**, 213—226 (1956).
- HEINLEIN, H., u. G. HÜBNER: Nachweis des Peristons im Blut, Harn und Gewebe. Beitr. path. Anat. **119**, 301—315 (1958).
- HONDA, K., and R. MOTOKI: Clinical-pathological study on the use of plasmaexpander with PVP basis in 140 cases. Symposium in Blood Transfusion 5.—6. April 1965, Tokio.
- HOSOKAWA, S., F. UCHINO, and T. MIYAZATO: Storage of polyvinyl pyrrolidone. Report of three autopsy cases. Bull. Yamaguchi med. Sch. **13**, 281—297 (1966).
- HÜBNER, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pinozytose der Leber nach Injektion makromolekularer Substanz. Frankfurt. Z. Path. **71**, 498—510 (1962).
- HUEPER, W. C.: Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules. Arch. Path. **67**, 589—617 (1959).
- Polyvinylpyrrolidon, ein neuer cancerogener Wirkstoff für Ratten. 47. Kongr. d. Amerik. Krebsges. Atlantic City, N. Y., 13.—15. April 1956.
- HÜSSELMANN, H.: Speicherungserscheinungen beim Menschen nach Periston. Klin. Wschr. **30**, 801—808 (1952).
- JECKELN, E.: Über gewebliche Äußerungen des Säuglingsorganismus nach wiederholten Peristongaben. Virchows Arch. path. Anat. **322**, 529—562 (1952).
- KLUGE, H.: Über Organveränderungen bei der Anwendung des Periston in der Paediatric. Inaug.-Diss., Würzburg 1952.
- KOJIMA, M., K. TAKAHASHI, and K. HONDA: Morphological study on the effect of polyvinyl pyrrolidone infusion upon the reticuloendothelial system. Tohoku J. exp. Med. **12**, 27—54 (1967).

- KORTH, J., u. H. HEINLEIN: Funktionelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Blutersatzmittel unter besondere Beachtung des Peristons. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **205**, 230—282 (1943).
- LINDNER, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der sog. Polymerkrebse. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **44**, 272—280 (1960).
- Morphologische Untersuchungen über das Schicksal von Plasmaexpandern. *Symp.: Schock und Plasmaexpander*, S. 23—64 (1964).
- MAURER, P. H., F. J. DIXON, and W. DUCKSTEIN: Effect of infusion of polyvinylpyrrolidone on the immune in rabbits. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **88**, 550 (1955).
- MEIJER, A. E. F. H.: Enlargement of the liver and spleen in mice of the O₂₀ (Amsterdam) strain caused by storage of macromolecular substances. *Biochem. Pharmacol.* **11**, 1137—1140 (1962).
- MOHN, G.: Die Speicherung von Polyvinylpyrrolidon im Rattenorganismus durch den direkten fluoreszenzmikroskopischen Nachweis. *Acta histochem. (Jena)* **9**, 76—96 (1960).
- MÜLLER, W.: Zur pathologischen Anatomie der alimentären Intoxikation. *Klin. Wschr.* **13/14**, 223 (1948).
- NELSON, A. A., and L. M. LUSKY: Pathological changes in rabbits from repeated intravenous injections of periston (polyvinyl pyrrolidone) or dextran. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **76**, 765—767 (1951).
- — Fibrosarcomas induced by multiple subcutaneous injections of carboxymethylcellulose (CMC), polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyoxethylene sorbitan monostearate. *Fed. Proc.* **16**, 318 (1957).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber, Struktur und Funktion. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- RANDERATH, E.: Diskussionsbemerkung zu Blutersatzprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **71/72**, 555 (1947).
- RAVIN, H. A., A. M. SELIGMAN, and J. FINE: Polyvinylpyrrolidone as a Plasmaexpander. *New Engl. J. Med.* **247**, 921—929 (1952).
- REPPE, W.: Polyvinylpyrrolidon. Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie 1954.
- RIEDL, G., u. K. ZIPP: Tierexperimentelle Untersuchungen über Blutersatzmittel. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **203**, 25—33 (1944).
- RÜFFNER, W.: Klinische Nachuntersuchungen zur Frage der Kollidonspeicherung. *Medizinische* **15**, 539—541 (1955).
- SCHALLOCK, G.: Anatomische Untersuchungen über das Schicksal von Blutersatzmitteln im Empfängerorganismus und der durch sie ausgelösten Reaktionen. *Beitr. path. Anat.* **108**, 405—451 (1943).
- SCHNEIDER, K. W.: Volumenmangel als Elementargefährdung und als therapeutisches Problem in der Praxis. *Therapiewoche* **15**, 1047—1058 (1965).
- SCHOEN, H.: Organveränderungen beim Säugling nach Zufuhr von Periston. *Klin. Wschr.* **27**, 463—468 (1949).
- STENGER, K., u. G. MÜLLER: Ergebnis der Nachuntersuchung peristonbehandelter Kinder. *Dtsch. med. Wschr.* **79**, 1015—1018 (1954).
- STEPPERT, A.: Periston bei Verbrennungen. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **22**, 286—291 (1957).
- STERN, K.: Effect of polyvinylpyrrolidone in reticuloendothelial storage. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **79**, 618—623 (1952).
- TRAENCKNER, K.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Peristonspeicherung in den Mitochondrien der Nierentubuli. *Z. ges. exp. Med.* **123**, 101—109 (1954).
- Das Schicksal des Periston im menschlichen Körper nach histologischen Untersuchungen. *Frankfurt. Z. Path.* **65**, 62—79 (1954).
- WEBER, J., u. H. RHEINFELDER: Die Speicherung des Periston. *Fortschr. Med.* **71**, 531—532 (1953).
- WEPLER, W., u. E. WILDHIRT: Histopathologie der Leber. Stuttgart: Georg Thieme 1968.
- WRAGE, K. H.: Untersuchungen über die Unterschiede in der Speicherung von Periston und Periston-N. *Frankfurt. Z. Path.* **66**, 246—251 (1955).