

Die anämischen Herde der Leber

H. PEERENBOOM

Prosektur der Kreiskrankenhäuser München-Pasing und München-Perlach
(Vorstand: Prof. Dr. med. H. SCHLEUSSING)

Eingegangen am 4. November 1968

Anemic Regions of the Liver

Summary. Anemic regions of the liver, first described by BENEKE (1904), have been known to occur in cases of acute cerebral illnesses as well as in abdominal diseases causing shock such as peritonitis. They consist of sharply demarcated pale regions on the surface of the organ, varying in size and frequency. On the cut surface they impress as ischemic zones that are confined to the superficial portions of the parenchyma, rarely showing wedge-shaped extensions into the deeper parts of the organ. In this study they have been found 27 times in a total of 402 autopsies. By using a benzidine stain for haemoglobin on thick frozen sections the extent and distribution of the anemic change could be demonstrated more clearly. In all instances there was considerable lack of blood within the affected tissue, in five cases apparently complete. In the anemic regions a few portal venous branches were sometimes found engorged with blood. In several cases the anemic regions contained a surprising number of leucocytes. Edema and dissociation of liver cells was often seen. In two cases focal fatty change was observed in conjunction with the anemic regions.

The observation of previous investigators that anemic regions of the liver occur primarily with cerebral diseases leading to shock and sudden death is confirmed by the present study: in 17 of 27 cases death was caused by cerebral conditions, usually acute; other causes of death were: pneumonia, pulmonary embolism, acute infections and paralytic ileus.

In the discussion of the possible causes of the anemic regions of the liver the fact is stressed that their distribution corresponds to those areas in the superficial parenchyma that have been found to derive their blood supply primarily from capsular blood vessels. Vascular thrombosis has not been described, so that the causes of the phenomenon are to be seen in changes of local circulatory dynamics. Several possible mechanisms are cited.

Zusammenfassung. Nach Darstellung der Blutverteilung durch eine Benzidinfärbung wurden anämische Herde der Leber in 27 Fällen histologisch untersucht. Sie erwiesen sich als subcapsuläre, scharf begrenzte ischämische Gewebsbezirke; das Parenchym selbst war unauffällig oder zeigte Zelldissoziation und Ödem.

Das vorliegende Material bestätigt die Erfahrung, daß anämische Herde häufig nach Hirnaffektionen und reflektorisch ausgelösten plötzlichen Todesfällen auftreten. Ihre Ursache sind wahrscheinlich kurzdauernde Gefäßspasmen der terminalen Strombahn als typische Reaktion auf exogene Reize. Ein Zusammenhang mit Gefäßverschluß oder lokaler Entzündung besteht nicht. Besonderheiten der Blutversorgung und lokale Einflüsse auf das ventrale subcapsuläre Parenchym, ferner allgemeine agonale Kreislaufveränderungen werden als Ursachen der Anämie diskutiert.

Bei der Sektion findet man auf der Oberfläche der Leber mitunter blasse, rundliche Flecke, am häufigsten auf der konvexen Vorderseite des Organs in der Nähe des Lig. falciforme. Es handelt sich um herdförmige anämische Bezirke, für deren Ursache bisher keine Erklärung gegeben ist. Ein Zusammenhang mit vorübergehender oder dauernder örtlicher Druckwirkung auf die Leber besteht nicht.

Die erste Mitteilung hierüber stammt von BENEKE (1904). Er beschrieb „... anämische Herde, welche in der Leber bei Fällen von akuten Hirnerkrankungen wie von akuter Peritonitis und anderen Choc erzeugenden Erkrankungen ... beobachtet werden; sie sind wegen ihrer scharfen Begrenzung, ihres hochgradigen Blutmangels und des Mangels etwaiger Gefäßverstopfungen durch Thromben nur als agonale vasomotorische Krampfschämien zu verstehen.“ HELLY (1909) beschrieb eine „septische Leberfleckung“; außer der Anämie wies er regelmäßig Ödem und trübe Schwellung des Parenchyms nach. RÖSSLE (1930) betrachtete sie als lokale seröse Hepatitis.

Spätere Untersucher (HAMPERL, 1950; VORTEL, 1948; WENGER, 1947) widersprachen RÖSSLES Auffassung. Innerhalb der histologisch sonst unauffälligen anämischen Region bemerkten sie eine manchmal sehr große Zahl von Leukocyten. Auf die Bedeutung primärer Veränderungen des strömenden Blutes für die Entstehung der örtlichen Kreislaufstörung wurde hingewiesen.

Eigene Untersuchungen

Während 2 $\frac{1}{2}$ Jahren fanden sich im Sektionsgut der Kreiskrankenhäuser München-Pasing und München-Perlach sowie des Nervenkrankenhauses Kaufbeuren bei 402 Patienten 27mal eindeutige anämische Herde. Von dem in Formol fixierten Gewebsmaterial wurden Gefrierschnitte von 200 μ m Dicke angefertigt und mit Benzidin nach PICKWORTH (1934) in der Modifikation nach DOHERTY, SUH und ALEXANDER (1938) gefärbt. Das Blut in den Gefäßen stellte sich tiefbraun dar, während Gefäßwände und Parenchym nicht angefärbt wurden. Die Strukturen waren durch unterschiedliche Lichtbrechung soweit unterscheidbar, daß auf eine Gegenfärbung verzichtet werden konnte. Zum Vergleich wurden Präparate von Dünnschnitten nach den üblichen Methoden gefärbt.

Untersuchungsergebnisse

Makroskopisch traten die anämischen Herde auch ohne Färbung als rundliche oder unregelmäßig geformte blasse Flecken von verschiedener Zahl und Größe in Erscheinung. Sie waren von normaler Konsistenz und lagen auf der Schnittfläche oberflächlich oder reichten keilförmig tiefer ins Organ.

Das histologische Bild war oft sehr unterschiedlich, dagegen glichen sich Präparate von verschiedenen Herden auf derselben Leber völlig. Die Blutleere war in 5 Fällen fast vollständig, 19mal beträchtlich, in 8 Fällen geringer, stets unabhängig vom Blutgehalt des übrigen Parenchyms. Die Abgrenzung der Herde war besonders im Kapselbereich recht scharf, sie verlief im allgemeinen durch die Intermediärzone der Läppchen. Innerhalb der anämischen Region waren häufig einige Pfortaderästchen prall mit Blut gefüllt, während die daraus hervorgehenden Capillaren völlig blutleer waren.

Die Organstruktur war innerhalb der Herde teils unverändert, in der Hälfte der Fälle traten Zelldissoziation und Ödem auf, meistens auf die Fläche des anämischen Herdes beschränkt und oft zu seiner Mitte hin zunehmend. Zellnekrosen waren hier vereinzelt nachweisbar, im allgemeinen befanden sich jedoch die Parenchymzellen auch bei erheblichen Läppchenstrukturveränderungen in gutem Zustand. Eine mäßige zellige Infiltration des periportalen Bindegewebes wurde in einem Viertel der Fälle, mäßige Bindegewebsvermehrung zweimal nachgewiesen. Bei einigen Fällen fiel trotz starker Blutarmut eine Vermehrung der

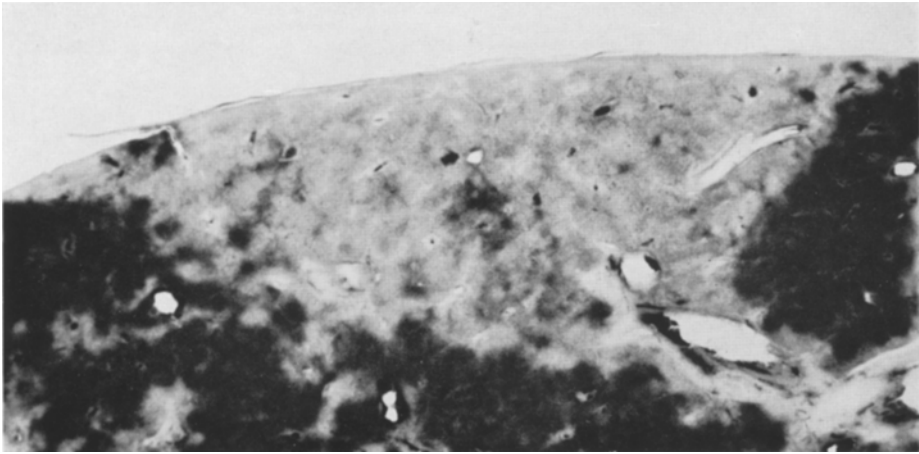


Abb. 1. Anämischer Herd, typische Form und Begrenzung. Benzidinfärbung, Vergr. 7fach

Tabelle

	Allgemein- krankenhäuser	Nerven- krankenhäuser	Ins- gesamt
<i>a) Häufigkeit anämischer Herde im Sektionsgut</i>			
Sektionen	330	72	402
Fälle mit anämischen Herden	18	9	27
Anteil (%)	5,5	11,6	6,7
<i>b) Zur Vorgeschichte der Fälle mit anämischen Herden</i>			
<i>Unmittelbare Todesursache: Hirnschädigung</i>	9	4	13
Hirnschädigung als ernste Komplikation	3	4	7
Keine wesentliche Hirnschädigung nachgewiesen	6	1	7
<i>Die wichtigsten Hirnbefunde:</i>			
Trauma mit Gewebsschädigung	4	—	4
subdurales Hämatom	4	—	4
sonstige Blutungen im Hirnbereich	2	2	4
Gefäßverschuß	3	—	3
Tumor	2	2	4
Hydrocephalus internus	1	1	2
Ödem	8	5	13
Hirndruckzeichen	7	5	12
<i>Unmittelbare Todesursache nicht durch das ZNS bedingt</i>	9	5	14
<i>davon:</i>			
Lungenembolie	3	—	3
akute Lungenerkrankung	—	3	3
paralytischer Ileus	2	—	2
diabetisches Koma	1	—	1
Herz- und Kreislaufversagen im Alter	3	—	3
Marasmus	—	1	1
<i>Gesamtzahl der Fälle</i>	18	9	27



Abb. 2. Hochgradig anämischer Bezirk. Große und kleine Gefäße teilweise blutgefüllt. Oben Gefäßband sichtbar, das offenbar mit der Kapsel in Verbindung steht. Benzidinfärbung, Vergr. 20fach

Leukocyten im Verhältnis zum benachbarten Gewebe auf; im Blickfeld des Mikroskops entsprachen einem Leukocyten etwa 2—4 Parenchymzellen. Nach schweren Lebererkrankungen wurden anämische Herde nicht beobachtet, geringe Veränderungen des gesamten Organs traten etwa bei einem Drittel der ausgewählten Fälle auf. Eine „trübe Schwellung“ der Parenchymzellen wurde nicht nachgewiesen.

In 2 Fällen befand sich direkt neben dem Lig. falciforme eine scharf begrenzte, sehr starke großtropfige Leberzellverfettung, davon einmal in der Mitte eines ausgedehnten anämischen Herdes; das umgebende Parenchym war nur mäßig verfettet.

Daß anämische Herde nach bestimmten Todesarten häufig vorkommen, ist seit langem bekannt BENEKE (1904) sah sie nach akuten Hirnläsionen, Peritonitis und Tod im Schock, HELLY (1909) und mit ihm RÖSSLE (1930), HAMPERL (1950) und VORTEL (1948) dagegen nur nach Sepsis. GERLACH (1930), CESARIS DEMEL (1932) und WENGER (1947) vermuteten einen Zusammenhang mit allen genannten Erkrankungsgruppen. Herdförmige Verfettungen sah FALK (1952) bei einem Material von 20 Fällen 10mal nach plötzlichem bzw. zentral bedingtem Tod (vgl. auch HUGUENIN, 1925).

Beim vorliegenden Material von 27 Fällen überwog deutlich der akute Tod mit Hirnbeteiligung. Schon das verschiedene Krankengut der Kreiskrankenhäuser und des Nervenkrankenhauses bedingte eine unterschiedliche Häufigkeit anämischer Herde (Tabelle a). Bei 9 der 18 Fälle aus den Allgemeinkrankenhäusern waren akut auftretende Hirnläsionen unmittelbare Todesursache: es handelte sich um 4 schwere Hirntraumen nach Verkehrsunfall, 3 akute Hirngefäßverschlüsse (2 apoplektische Insulte, einmal Fettembolie 4 Wochen nach Unfall mit Kopftrauma) und 2 Tumoren, die Hirnstammschäden und Liquorzirkulationsstörungen verursacht hatten. 7 dieser Fälle wiesen ein Hirnödem, 5 die Zeichen von Hirndruck auf. Bei den 9 Patienten mit nicht unmittelbar cerebraler Todesursache war der Tod 2mal nach paralytischem Ileus, 1mal bei jugendlichem Diabetes im Koma eingetreten. 2 weitere Patienten waren Alkoholiker (Lungenembolie, als Nebenfund Encephalitis haemorrhagica Wernicke bzw. Kreislaufversagen im Delirium mit Hirnödem und Hirndruckzeichen). Die übrigen 4 starben im Alter, 2 durch massive Lungenembolie, 2 durch Herzversagen. Bei 8 der 9 Fälle aus dem Nervenkrankenhaus wurde ein pathologischer Hirnbefund erhoben. 2 Patienten starben an Hirntumoren, 1 an Vergiftung, 1 weiterer an Sepsis nach Decubitus. 3 Patienten, aus deren Anamnese 2mal Epilepsie und häufige Hirntraumen bekannt waren, starben nach akut verlaufender Pneumonie. Ein Hirnödem mit deutlichen Hirndruckzeichen bestand 5mal. Bei den 27 insgesamt untersuchten Fällen hatten 21mal Hirnaffektionen, Lungengefäßverschlüsse, akute Infekte und paralytischer Ileus rasch zum Tode geführt; bei den 18 Fällen aus Allgemeinkrankenhäusern lagen diese Todesursachen 14mal vor (vgl. Tabelle b).

Diskussion

Über die Ursache anämischer Herde sind zunächst nur Vermutungen möglich. Ihre Form weist auf eine Kreislaufstörung im Bereich kleiner subcapsulärer Gefäße in deren Endverzweigungen hin. Mechanische Blutstromhindernisse wurden in Ästen der zuführenden Gefäße auch in Serienschnitten nicht nachgewiesen; sie führen üblicherweise zu anämischen bzw. hämorrhagischen Infarkten, die sich von den anämischen Herden deutlich unterscheiden.

Die Vermutung, daß eine entzündliche Reaktion Ödem und sekundär Blutleere umschriebener Organbezirke hervorruft (RÖSSLE, 1930), ist aufgrund des histologischen Bildes nicht haltbar. Das Fehlen erheblicher Gewebsveränderungen läßt vielmehr auf eine nur kurzdauernde Kontraktion im Bereich mehrerer Gefäßzweige bzw. Sinusoidostien eines umschriebenen Gewebsbezirkes schließen; Dissoziation und Ödem sind als Zeichen einer beginnenden Hypoxämie zu verstehen (BÜCHNER, 1961). An der Leberoberfläche von Versuchstieren beobachtete

man eine Neigung zu extremer lokaler Konstriktion der Sinusoide, wenn auch nicht in der Ausdehnung anämischer Herde, nach Berührung und lokaler Abkühlung der Leberoberfläche, Reizung des Plexus hepaticus und Sauerstoffmangelbeatmung, ferner nach experimentellen Traumen mit schwerer Verletzung leber-ferner Körperteile und plötzlichem Schockeintritt (BLOCH, 1955; LÖFFLER und NORDMANN, 1925, 1927, 1928; SENEVIRATNE, 1949/50; WAKIM und MANN, 1942.)

Das Vorkommen der Herde an der Leberoberfläche, ausschließlich subcapsulär, weist auf eine Einwirkung extrahepatischer Faktoren hin. Aus histologischen und vitalmikroskopischen Untersuchungen (SENEVIRATNE, 1949/50) sind Verbindungen zwischen Kapselarterien und Ästen der A. hepatica sowie zwischen Kapselvenen und Pfortadersystem bekannt. Die subcapsuläre Parenchymzone wird beim Menschen stellenweise nur durch Gefäße der Kapsel mit Blut versorgt; nach Verschuß von Ästen der Leberarterie wird diese Zone deshalb nicht nekrotisch (SHERLOCK, 1959); sie entspricht dem Gewebsbezirk, in dem anämische Herde vorkommen.

Herdförmige Verfettungen liegen fast regelmäßig in der Nähe der vorderen Leberbänder oder neben fibrösen Verwachsungen (HAMPERL, 1950; WENGER, 1947). In diesen Bändern wurden Gefäßzüge gefunden, deren Verbindung zum intrahepatischen Gefäßsystem nachgewiesen werden konnte (FALK, 1952). Aus den Bauchwandvenen in die Leber einströmendes Blut wurde u.a. für die Entstehung der „Fettinfarkte“ verantwortlich gemacht (HAMPERL, 1950). Bei anämischen Herden bestehen derartige Gefäßverbindungen nicht; weil das Parenchym der Leberoberfläche Einflüssen von außen besonders ausgesetzt ist und überdies durch die Gefäße der Kapsel mit Blut versorgt wird, ist es aber möglich, daß auch geringe Einwirkungen auf die Leberoberfläche kurzdauernde Ischämien verursachen. Eine mechanische Belastung der Kapsel durch Zug an den medianen Bändern könnte zu Spasmen der anastomosierenden Arterien und ihrer Endstrombahn führen. Ferner ist die Leber im epigastrischen Winkel schlecht gegen Kälteeinwirkungen geschützt, so daß bei Auskühlung des Leibes ein merkbarer Temperaturunterschied gegenüber dem Organkern entstehen kann.

Für die Häufigkeit anämischer Herde nach Hirnläsionen gibt es z.Z. keine befriedigende Erklärung. Berichte über ihr zufälliges Auftreten nach experimentellen Hirntraumen oder auch bei Operationen im menschlichen Bauchraum wurden in der Literatur nicht gefunden. Nach Hirnläsionen beobachtete allgemeine, akute Kreislaufstörungen und Hypoxieschädigungen der Leber sind uncharakteristisch und haben keine Ähnlichkeit mit anämischen Herden (ALBRICH, 1950; HAMBACH et al., 1960; HAMPERL, 1950; HENSCHEL, 1955; WANKE, 1948). Zumindest teilweise dürften sie Folge eines agonalen Schocks sein (BLOCH, 1955; POPPER und SCHAFFNER, 1961). Auch bei allgemeiner terminaler „sludge“-Bildung könnten nur geringe lokale Vasomotionsstörungen bereits zu einer völligen Sperrung der Endstrombahn führen (HAMPERL, 1950). Durch einen so in den Sinusoiden entstehenden Leukocyten- und Plasmastrom erklärte VORTEL (1948) auch die große Zahl von Leukocyten in manchen anämischen Bezirken. Durch allgemeine, zentrogene Kreislaufstörungen läßt sich das Auftreten der Ischämie nach Hirnläsionen nicht ausreichend erklären; es gibt indes keinen Hinweis darauf, daß eine engere Wechselbeziehung zwischen Hirn und Leber Ursache dieser Erscheinung sein könnte. Der Erfahrung, daß zufällig bei der Sektion gefundene

anämische Herde auf die Möglichkeit von Hirnveränderungen, evtl. akuten Infekten und überhaupt auf ein akutes Geschehen vor dem Tode hinweisen, wird man trotzdem folgen können.

Literatur

- ALBRICH, W.: Über eine eigenartige Blutverteilung in der Leber (Hyperämie der peripheren Acinusgebiete). *Virchows Arch. path. Anat.* **318**, 309—315 (1950).
- BENEKE, R.: Oesophagusruptur und Oesophagusmalacie. *Dtsch. med. Wschr.* **30**, 1489 (1904).
- BLOCH, E. H.: Liver vascular anatomy and physiology. *Angiology (Baltimore)* **6**, 340 (1955).
- BÜCHNER, F.: Die allgemeine Pathologie des Blutkreislaufs. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. V/1, S. 791—954. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- CESARIS DEMEL, A.: Sull' infarto adiposo del fegato. *Pathologica (Genova)* **24**, 532 (1932).
- DOHERTY, M. M., T. H. SUH, and L. ALEXANDER: New modifications of the benzidine stain for study of the vascular pattern of the central nervous system. *Arch. Neurol. (Chic.)* **40**, 158 (1938).
- FALK, H.: Über den „Fettinfarkt“ der Leber. *Beitr. path. Anat.* **112**, 104—111 (1952).
- GERLACH, W.: Kreislaufstörungen der Leber. In: HENKE-LUBARSCH, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. V/1, S. 71—131. Berlin: Springer 1930.
- HABIGHORST, L. v.: Formen und Pathogenese von „Narben“ der Leberoberfläche. *Acta hepato-splenol. (Stuttg.)* **11**, 149—161 (1964).
- HAMBACH, R., J. STUDENY u. K. KUHN: Über das Vorkommen der hydropischen Leberzellendystrophie im auswahllosen Sektionsgut. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **101**, 355—365 (1960).
- HAMPERL, H.: Über eigentümliche kreislaufbedingte Leberveränderungen (Anämische Flecke, Fettinfarkt, granuläre Verfettung). *Schweiz. Z. Path.* **13**, 65 (1950).
- HELLY, K.: Über die septische Leberfleckung. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **13**, 312—314 (1909).
- HENSCHEL, E.: Über die makroskopische Zeichnung der Leberschnittfläche. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 492—500 (1955).
- HUGUENIN, B.: Über Verfettungsherde in der Leber. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **36**, 55—56 (1925).
- LÖFFLER, L., u. M. NORDMANN: Leberstudien. *Virchows Arch. path. Anat.* **257**, 119—181 (1925); **265**, 41—75 (1927); **266**, 55—98 (1927); **269**, 771—790 (1928).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: *Die Leber, Struktur und Funktion*. Stuttgart: G. Thieme 1961.
- RÖSSLE, R.: Entzündungen der Leber. In: HENKE-LUBARSCH, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. V/1, S. 243—505. Berlin: Springer 1930.
- SENEVIRATNE, R. D.: Physiological and pathological responses in the blood vessels of the liver. *Quart. J. exp. Physiol.* **35**, 77 (1949/50).
- SHERLOCK, S.: *Krankheiten der Leber und Gallenwege*, 3. Aufl. München: J. F. Lehmanns 1965.
- VORTEL, V.: Über anämische Leberflecke. *Schweiz. Z. Path.* **11**, 382 (1948).
- WAKIM, K. G., and F. C. MANN: Intrahepatic circulation of blood. *Anat. Rec.* **82**, 233 (1942).
- WANKE, R.: *Pathologische Physiologie der frischen geschlossenen Hirnverletzung*. Stuttgart: G. Thieme 1948.
- WENGER, F.: Focal anemia, leucocytosis and fatty infiltration of the liver (so-called septic liver spots). *Arch. Path. (Chic.)* **44**, 336—342 (1947).

Dr. H. PEERENBOOM
8 München 13
Schleißheimer Str. 187