

Die Histomorphologie der Leber bei Schädigung mit phenolisatinhaltigen Laxantien (rezidivierende chronische Cholangiohepatitis)* **

C. J. Lüders, W. E. O. Riske, H. Henning und H.-M. Vogel
Pathologisches Institut des Städt. Wenckebach-Krankenhauses Berlin
(Dirigierender Arzt: Priv.-Doz. Dr. C. J. Lüders) und
Klinik Föhrenkamp der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte
Mölln/Lauenburg (Leitender Arzt: Dr. H. Henning)

Eingegangen am 5. Oktober 1974

Histomorphology of the Liver by Damage with Phenolosatine-Containing Laxatives (Recurrent Chronic Cholangiohepatitis)

Summary. In the case of 36 female patients who were anamnestically known to have taken laxatives, semiquantitative histological investigations with laparoscopically obtained liver needle biopsies were effected after the exposition with preparations containing phenolosatine. The time gap until exposition was 12 to 24 h (16 cases), 48 h (8 cases), 72 to 96 h (4 cases) and 7 to 14 days (4 cases).

The histological result after the exposition is an acute cholangiolitis of the allergic-hyperergic type with edema and a dense eosinophile infiltration of the portal fields with destruction of the epithelium of preformed bile ducts and portally proliferated ductles. In addition, the parenchyma of the liver shows a pleomorphism of the cells in form and colour with a cellular edema and with disseminated acidophilic necroses and necrobioses of the individual cells as well as with little reactive proliferation of the Kupffer's cell. After a period of 8 days the acute process has more or less subsided. Also, in the majority of cases there are histological signs of an aggressive chronic hepatitis of type IIa, partially in the active stage with piece-meal necroses and partially stabilized or in the process of healing. A transition to the picture of hepatitic cirrhosis is possible.

In serious cases the picture of a chronic non-purulent destructive cholangitis can be simulated by the hepatocellular and canalicular damage.

Thirty-one bioptic pre-examinations from the same group of patients show the same results, whereby the acute cholangiolitical exacerbation can be attributed to an exposition of the patients themselves.

The clinical picture of the phenolosatine damage in its entirety is induced by medication and is described as a recurrent chronic cholangiohepatitis. Similarities exist between the liver damages caused by chlorpromazine and arsphenamine. When medication is discontinued, the morphologic substrate recedes leaving behind an inactive fibrosis or cirrhosis.

The formal and known causal pathogenetic connections are discussed with regard to this clinically important liver disease. Guidelines are then given for histological diagnosis of this damage caused by medication. 14% of the female patients with a histological picture of aggressive chronic hepatitis and hepatitic cirrhosis are affected by this type of liver damage.

Key words: Liver Damage — Laxatives — Phenolosatine — Cholangiohepatitis.

* Herrn Professor Dr. W. Doerr in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Die Untersuchungen wurden durch Forschungsmittel der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte gefördert.

Zusammenfassung. Bei 36 weiblichen Patienten mit anamnestisch bekannter Einnahme von Laxantien wurden nach Exposition mit phenolisatinhaltigen Präparaten semiquantitative histologische Untersuchungen an laparoskopisch gewonnenen Leberpunktionszylin dern unternommen. Der zeitliche Abstand zur Exposition betrug 12—24 Std (16 Fälle), 48 Std (8 Fälle), 72—96 Std (4 Fälle) und 7—14 Tage (4 Fälle). Histologisch entwickelt sich nach der Exposition eine akute Cholangiolitis vom allergisch-hyperergischen Typ mit Ödem und dichter eosinophil er Infiltration der Portalfelder, mit Destruktion des Epithels von präformierten Gallengängen und portal proliferierter Ductuli. Das Leberparenchym zeigt ein Zellödem und spärliche disseminierte acidophile Einzelzellnekrosen und Nekrobiosen. Der akute Prozeß ist bereits nach 8 Tagen weitgehend abgeklungen. Daneben bestehen bei der Mehrzahl der Fälle histologische Zeichen einer aggressiven chronischen Hepatitis vom Typ IIa, teils im aktiven Stadium mit Mottenfraßnekrosen, teils stabilisiert oder in Abheilung begriffen. Der Übergang in das Bild einer hepatischen Cirrhose ist möglich. Gleiche Befunde bieten 31 biopsische Untersuchungen aus demselben Patientengut, wobei die akute cholangiolitische Exacerbation auf eine Eigenexposition der Patienten zurückzuführen ist. Das Krankheitsbild der Phenolisatinschädigung ist in seiner Gesamtheit medikamentös induziert und als rezidivierende chronische Cholangiohepatitis zu bezeichnen. Nach Weglassen des Medikamentes bildet sich das morphologische Substrat unter Hinterlassung einer inaktiven Fibrose bzw. Cirrhose zurück.

Der chronische Leberschaden durch phenolisatinhaltige Laxantien hat seit der ersten Mitteilung von T. B. Reynolds (1969) zunehmende Beachtung gefunden. Unser Arbeitskreis konnte im Frühjahr 1974 über insgesamt 140 Fälle im Schrifttum, darunter 30 eigene Fälle, berichten (Henning, Lüders *et al.*). Nach Ferlemann u. Vogt (1965) werden die nach Desacetylierung im Darm resorbierten freien phenolischen Verbindungen über die Leber und Galle in veränderter und nicht mehr resorbierbarer Form in den Darm zurücksezerniert. Kontakte und Schädigungsmöglichkeiten sind demnach sowohl mit den Leberzellen als auch mit den Gallengangsepithelien gegeben. Die Phenolisatinschädigung der Leber wird im Schrifttum vorwiegend dem Bild der aggressiven bzw. aktiven chronischen Hepatitis zugehörig beschrieben (T. B. Reynolds *et al.*, 1971; Willing u. Hecker, 1971; Brys *et al.*, 1972; Bras *et al.*, 1973; Frenkel, 1973). Gelegentlich wird eine intrahepatische Cholestase (Pearson *et al.*, 1971; T. B. Reynolds *et al.*, 1971) auch in Verbindung mit einer rezidivierenden chronischen Hepatitis (Dahinden *et al.*, 1973) erwähnt. In einigen Arbeiten finden sich Hinweise auf eine Destruktion und Proliferation von Gallengängen (Pearson *et al.*, 1971; T. B. Reynolds *et al.*, 1971; Brys *et al.*, 1972; Bras *et al.*, 1973; Frenkel u. Jacobs, 1973) sowie auf Leberzellnekrosen und Degenerationen (Pearson, *et al.*, 1971; T. B. Reynolds *et al.*, 1970 u. 1971; Bras *et al.*, 1973; Dahinden *et al.*, 1973; Frenkel, 1973; Knoblauch *et al.*, 1973). In weiteren Mitteilungen wurden verschiedene Cirrhosetypen gefunden (Willing u. Hecker, 1971; Frenkel u. Jacobs, 1973; Goldstein, 1973; Henning, Lüders *et al.*, 1973), in anderen das Bild als akute Hepatitis gedeutet (Pearson *et al.*, 1971; Brys, 1972; T. B. Reynolds, 1973). Wir selbst haben die Veränderungen als rezidivierende Cholangiohepatitis beschrieben (Henning, Lüders *et al.*, 1973).

Die divergierenden morphologischen Befunde erfordern ein systematisches Studium zwecks substantieller und formalgenetischer Abklärung sowie nosologischer Einordnung des Krankheitsbildes. Grundlagen unserer gezielten histologischen Untersuchung bilden 36 Fälle weiblicher Patienten mit anamnestisch bekannter Laxantieneinnahme, bei denen durch diagnostische Exposition eine Phenolisatinschädigung klinisch-biochemisch gesichert war.

Material und Methodik

In der Klinik Föhrenkamp der BfA, einer Spezialklinik für Leber- und Stoffwechselkrankungen, wurden 1973 insgesamt von 1710 Patienten (1182 m., 528 w.) 760 Fälle unabhängig von der Laxantien-Anamnese mit Triacetyl- oder Diacetylphenolisatin exponiert. Die Einzeldosis betrug zwischen 10 und 30 mg.

Bei 26 ausschließlich weiblichen Patienten zeigte sich aufgrund klinischer und biochemischer Parameter eine positive, bei 3 weiteren eine fraglich positive Reaktion.

Histologisch wurden neben den genannten 26 Fällen weitere 10 durch gezielte Expositionen gewonnene Fälle weiblicher Patienten aus dem Zeitraum vom 1.1.—30.6.1974 ausgewertet. Bei 19 der 36 Gesamtfälle standen Punktionszylinder aus früheren Klinikaufenthalten der Patienten in den Jahren 1969—1972 zur Verfügung. 2 Fälle wurden 1974 gezielt bioptisch untersucht. Hierdurch wurden bei 21 von 36 Fällen — bei insgesamt 68 untersuchten Gewebszylindern — bis zu 4 Verlaufskontrollen ermöglicht.

Die Punktionen erfolgten unter Laparoskopie bei 16 Fällen im Zeitraum von 12—24 Std nach der Exposition, bei 8 Fällen ca. 48 Std später, während bei 4 Fällen die Laparoskopie und Punktion erst am 3. und 4. Tag und bei weiteren 4 Fällen erst 7—14 Tage p. exp. durchgeführt werden konnte. Bei 3 Fällen wurde die Exposition aufgrund der histologischen Verdachtsbefunde nach der Laparoskopie vorgenommen. In einem Fall lehnte die Patientin die Laparoskopie nach erfolgter positiver Exposition ab, die Phenolisatinschädigung konnte aber biotisch an einem früher entnommenen Punktionszylinder nachträglich gesichert werden.

Fixierung der Stanzzyylinder in 5%igem Formalin, Paraffineinbettung. Schnittdicke ca. 5 μ und Färbung mit H.E., van Gieson und Mallory, Turnbull-Reaktion auf Eisen, teilweise PAS-Reaktion und Aldehyd-Thioninfärbung.

Die *histologische* Auswertung erfolgte *semiquantitativ* (0 bis +++) nach folgenden Parametern:

Veränderungen des Leberparenchyms. Mottenfraßnekrosen, Sternzellreaktion, intralobuläres Bindegewebe, Leberzellnekrosen, Leberzellödem, Verfettung.

Portale Veränderungen. Bindegewebe, Zellinfiltrate, aufgeschlüsselt in Lymphocyten, Plasmazellen, eosinophile und neutrophile Granulocyten, Ductusinfiltration und -destruktion, Ductulusinfiltration, -destruktion und -proliferation.

Klinisch wurden neben der Anamnese und dem Status systematische biochemische und immunologische Erhebungen angestellt (Blutbild, GOT, GPT, GLDH, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Cholesterin, Gesamtlipide, Cholinesterase, Thymol, Gesamt-eiweiß, Gamma-Globuline, Immunglobuline, Autoantikörper gegen Kerne, glatte Muskulatur und Mitochondrien, Australia-Antigen).

Ergebnisse

Die biochemischen Veränderungen nach der Exposition mit Phenolisatinen sind aus der graphischen Darstellung eines charakteristischen Falles zu ersehen (Abb. 1).

Nach den anamnestischen Erhebungen besteht bei den untersuchten Fällen keine Relation zwischen Quantität und Dauer der Laxatieneinnahme und der Qualität und Intensität einer positiven Exposition. Ohne Kenntnis der Laxantienanamnese wurden bei 31 Voruntersuchungen folge histologische Diagnosen gestellt:

| | |
|---|----|
| Aggressive chronische Hepatitis Typ II a | 10 |
| Aggressive chronische Hepatitis Typ II b | 3 |
| Kombinationsfälle von aggressiver chronischer Hepatitis Typ II b und chronischer nicht eitriger, destruierender Cholangitis | 3 |
| Stationäre, ehemals aggressive chronische Hepatitis | 8 |
| Fibrose nach abgeheilter chronischer Hepatitis | 2 |
| Stationäre hepatitische Cirrhose | 5 |

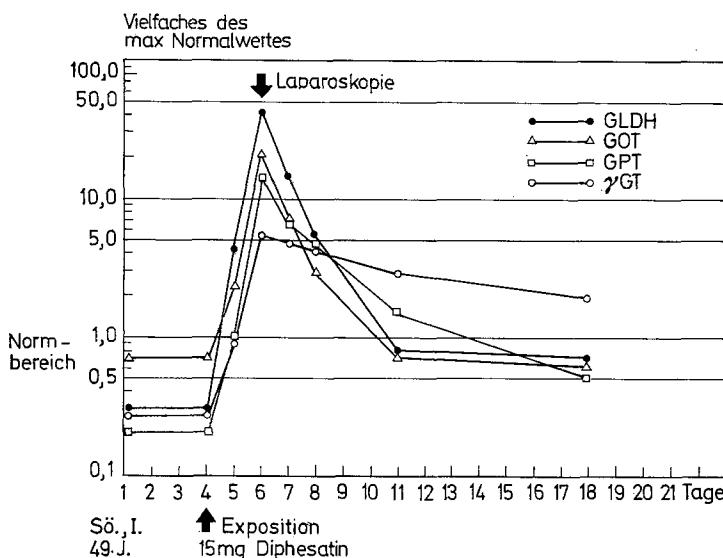


Abb. 1. Graphische Darstellung des Verhaltens verschiedener biochemischer Parameter nach diagnostischer Exposition mit Diphesatin

Histologische Befunde

Die histologischen Veränderungen der 32 mit Phenolisatinen exponierten Fälle — darunter 2 Fälle mit doppelter Exposition — lassen sich entsprechend dem Zeitraum zwischen Exposition und Laparoskopie mit Punkt in 4 Gruppen gliedern. Die Ergebnisse der einzelnen semiquantitativ (0 bis +++) ermittelten histologischen Kriterien sind nach Mittelwerten in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Gruppe 1: 16 Fälle, 12—24 Std post expos.

Parenchym

Leberzellen. In 13 Fällen fanden sich geringe bis mittelstarke *Nekrobiosen* und *Nekrosen* einzelner Leberzellen in unregelmäßiger Verteilung, meist in Form der acidophilen Cytoplasmaverdichtung mit Kernpyknose, seltener als typische Councilman-bodies. Insgesamt bestanden eine gewisse Pleomorphie und eine unterschiedliche Färbbarkeit des Cytoplasma der Leberzellen (Abb. 2). Gruppenzellnekrosen wurden nicht beobachtet. Dagegen war in 12 Fällen als charakteristisches Kennzeichen ein *Zellödem* ausgebildet mit diffuser Aufhellung des Cytoplasmas ohne Verlust der feinkörnigen Granulierung, in einigen Fällen aber mit Übergang in eine *vakuolige* oder *ballonierende Degeneration* (Abb. 3). Nur selten Kernpyknosen. Verfettungen von Einzelzellen fanden sich in einem Fall. Keine intrazelluläre Cholestase.

Intralobuläres Mesenchym

Sternzellen. 14 Fälle zeigten eine leicht- bis mittelgradige Aktivierung von Kupffer'schen Sternzellen, teils diffus, teils gruppenförmig um untergehende Leberzellen kumuliert, im ganzen etwa proportional den Leberzelluntergängen.

Intralobuläres Bindegewebe. Keine Vermehrung mit Ausnahme eines Falles, der herdförmige Kollagenisierungen des Gitterfaserinetzes aufwies.

Portalräume. Das portale Bindegewebe war in allen Fällen mittelstark bis stark vermehrt mit deutlicher Verbreiterung der Portalfelder und mit schwacher, septaler Auszipfelung, in 3 Fällen mit Umbautendenz in Form einzelner aktiver Septen. Ein Fall bot das Bild einer

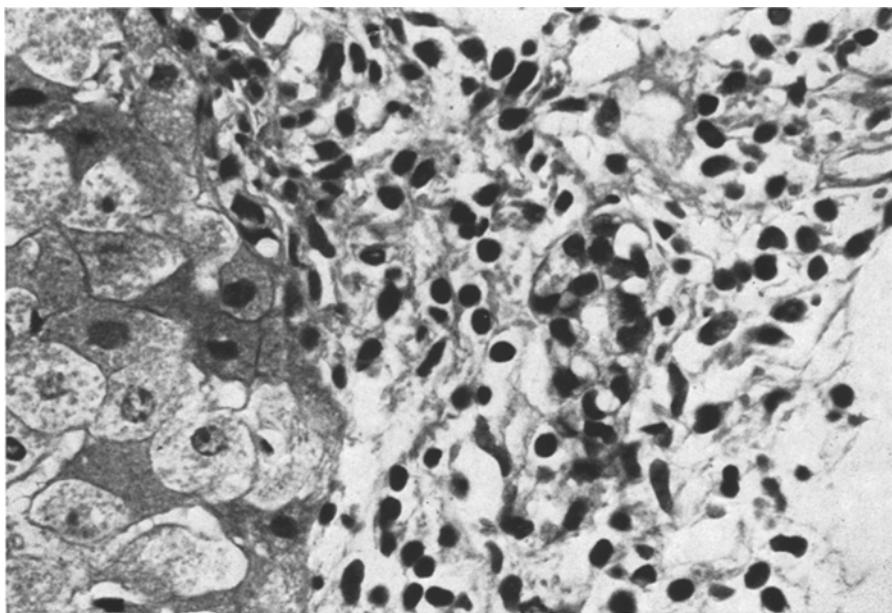


Abb. 2. Portales Ödem mit Fibrinabscheidung und Histolyse. Cholangiolitis mit Ductulus-destruktion und -infiltration. Links Ödem und Pleomorphe der Hepatocyten. 48 Std p. expos., 52 Jahre, w., M 923/73, H. E. 400 ×

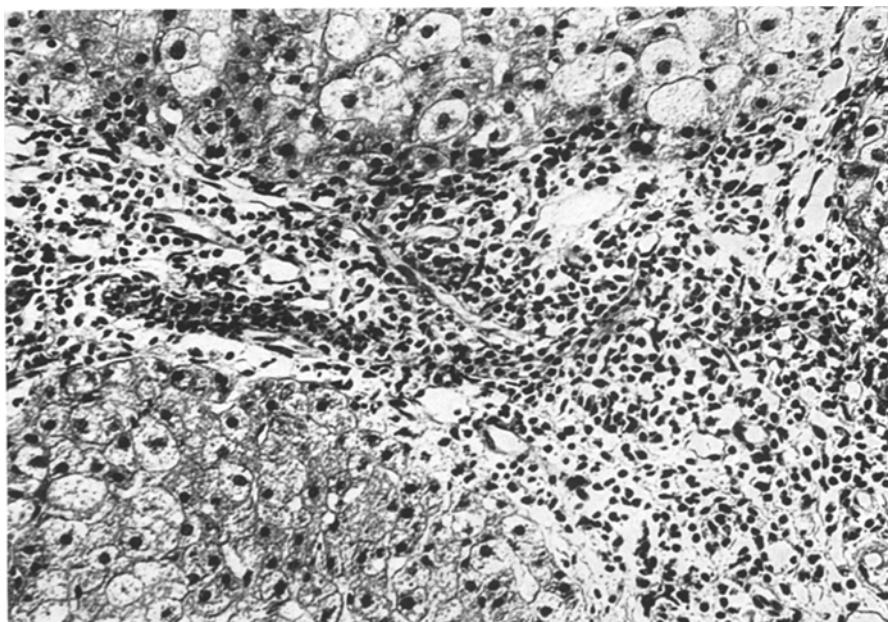


Abb. 3. Portalfeld mit dichten, vorwiegend eosinophilen Zellinfiltraten, z.T. peri- und intra-ductulär. Ödem und Ballonierung von Leberzellen. 48 Std p. expos., 54 Jahre, w., M 511/73, H. E. 160 ×

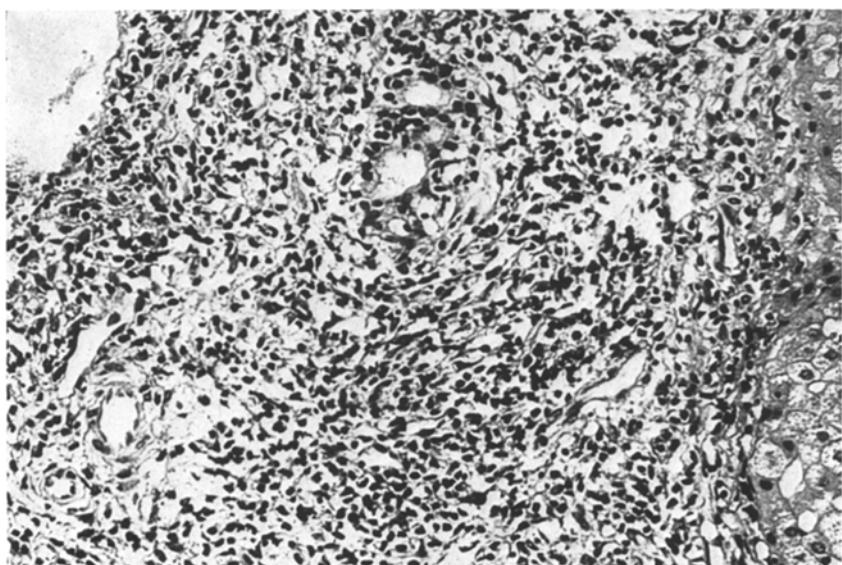


Abb. 4. Fibrosiertes Portalfeld mit akut rezidivierter Cholangiohepatitis. Mitte oben Destruktion und Infiltration eines Ductus. Eosinophile und rundzellige Infiltrate. 12—24 Std p. expos., 59 Jahre, w., M 847/73, H. E. 160 ×

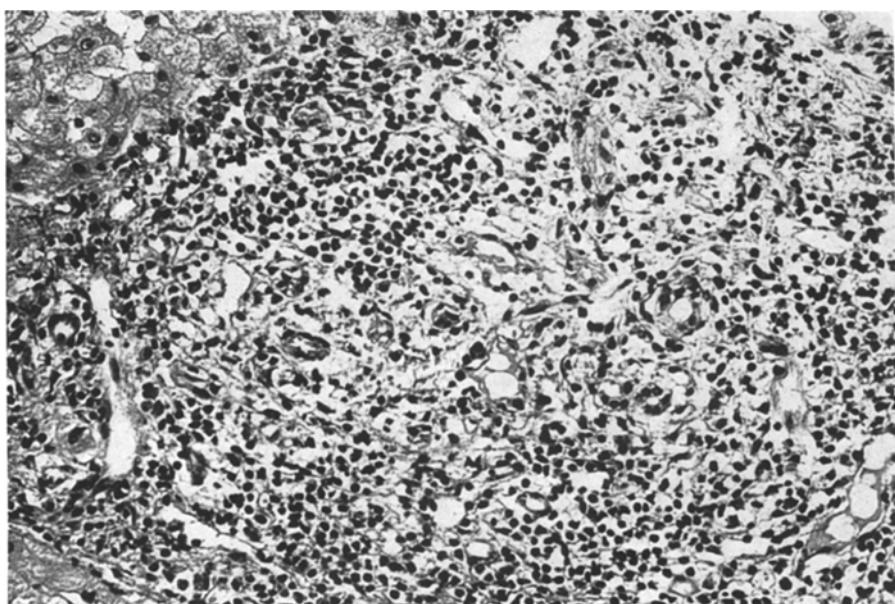


Abb. 5. Portalfeld bei akut rezidivierter Cholangiohepatitis. Proliferierte Ductuli. Ödem und vorwiegend granulozytäre Infiltrate. Geringe Mottenfraßnekrosen. 48 Std p. expos., 52 Jahre, w., M 923/73, H. E. 160 ×

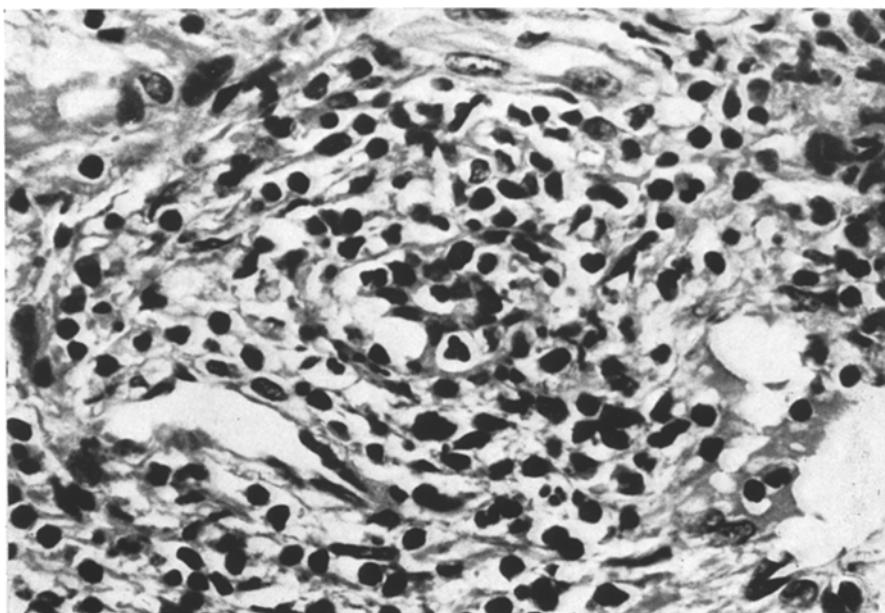


Abb. 6. Portalfeld mit Ödem, Histolyse und Fibrinabscheidung. Destruierende Cholangiolitis mit Infiltration, Vakuolisierung und Aufsplitterung eines Ductulus. 48 Std p. expos., 48 Jahre, w., M 426/73, H. E. 400 \times

multilobulären, vorwiegend kleinknotigen hepatischen Cirrhose. In 13 Fällen bestand als augenfälliges Kennzeichen ein frisches Ödem (Abb. 2, 6) mit Auflockerung der Fasern, mehrfach mit beginnender Histolyse und netzförmigen Fibrinabscheidungen.

Die Grenzlamelle war überwiegend stabil, in 11 Fällen fanden sich geringe Mottenfraßnekrosen im Grenzgebiet einiger Portalfelder (Abb. 5).

Zellinfiltrate. Sämtliche Fälle zeigten mitteldichte lympho-histiozytäre Infiltrate in diffuser Anordnung, in 2 Fällen mit je einem nodulären Komplex. Plasmazellen traten nur vereinzelt in 2 Fällen auf. Alle 16 Fälle waren gekennzeichnet durch eosinophile Zellinfiltrate, teils diffus im Portalfeld, teils periduktulär konzentriert (Abb. 3). Neutrophile Granulocyten zeigten 13 Fälle, jedoch geringer als eosinophile.

Gallengänge. In 4 Fällen war das Epithel der Ductus locker durch Granulocyten, vor allem Eosinophile, infiltriert. Das Epithel zeigte aber eine leichte Destruktion in Form von Cytoplasma vakuolen und Kernpyknosen, z.T. auch mit Mehrreihigkeit. In einem weiteren Fall war die Destruktion stark ausgeprägt mit Bildung von Epithelnekrosen (Abb. 4).

Bei allen 16 Fällen waren die Portalfelder durch *proliferierte Ductuli* gekennzeichnet in ungleichmäßiger Verteilung (Abb. 5), vorwiegend ausgereift mit differenziertem Epithel und meist erkennbarem Lumen. In allen Fällen zeigten die Ductuli eine unterschiedlich starke *Wandinfiltration* mit Granulocyten, meist Eosinophilen (Abb. 3, 7). Zugleich bestand eine adäquate Destruktion in Form einer ödematösen Aufquellung, Vakuolisierung und Aufsplitterung des Ductulusepithels (Abb. 2, 6).

Zusammenfassend ergeben sich aus den Befunden

1. Kriterien einer *chronischen Hepatitis* mit portaler und teilweise septaler Fibrose, in einem Fall bis zum cirrhotischen Umbau, sowie mit geringen Zeichen der Aggression.

2. Kennzeichen einer *akuten Cholangitis*, insbesondere *Cholangiolitis* mit Infiltration und Destruktion des Epithels der präformierten Gallengänge und proli-

Tabelle 1. Semiquantitative Auswertung der histologischen Parameter

| Parenchym | | | | | | | |
|---|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|----------------------|----------------------|-----|
| Ödem | Einzel-zell-nekrosen | Ver-fettung | Choles-tase | Stern-zell-proli-feration | intra-lob. Bindegew. | Motten-fraß-nekrosen | |
| <i>Gruppe 1</i> | | | | | | | |
| Punktion 12—24 h nach Exp. 16 Fälle | (+) | (+) | — | — | + | — | (+) |
| <i>Gruppe 2</i> | | | | | | | |
| Punktion 48 h nach Exp. 8 Fälle | + | + | — | — | + | (+) | (+) |
| <i>Gruppe 3</i> | | | | | | | |
| Punktion 72—96 h nach Exp. 4 Fälle | (+) | — | — | — | (+) | — | (+) |
| <i>Gruppe 4</i> | | | | | | | |
| Punktion 7—14 Tage nach Exp. 4 Fälle | — | (+) | — | — | + | — | (+) |

ferierter Ductuli sowie mit starkem, akutem Ödem der Portalfelder. Die Veränderungen sind demnach als *chronische, akut rezidivierte Cholangiohepatitis* zu werten.

Gruppe 2: 8 Fälle, 48 Std post expos.

Auch 48 Std nach der Exposition gleichen die histologischen Veränderungen qualitativ und quantitativ denen der Gruppe 1. Ein Fall einer ausgeprägten Cirrhose bot gleichfalls die Zeichen einer starken, akuten Cholangiolitis mit extrem dichter eosinophiler Zellinfiltration. In einem Fall fand sich eine Cholestase mit zentroacinarer, mäßig starker intracellulärer Pigmentablagerung neben einigen Gallezylin dern innerhalb von Canaliculi. Die granulocytäre Infiltration der Ductus war seltener (2 Fälle) vorhanden, auch destruktive Veränderungen des Ductusepithels wurden seltener (4 Fälle) gefunden.

Gruppe 3: 4 Fälle, 72—96 Std post expos.

3—4 Tage nach der Exposition waren die Veränderungen der akuten Cholangitis und Cholangiolitis bereits im Abklingen begriffen, ebenso die akuten Alterationen des Parenchyms (Tabelle 1). Bemerkenswert war der Rückgang der eosinophilen Zellinfiltration und des portalen Ödems. Die Destruktion und die Infiltration der Ductuli fehlte in einem bzw. zwei Fällen und war bei den übrigen deutlich schwächer ausgeprägt. Zugleich fanden sich weniger proliferierte Ductuli.

(Mittelwerte) nach der Exposition mit phenolisatinhaltigen Laxantien

Portalfeld

| Bind- gewebe | Ödem | Infiltrate | | | Ductus | | Ductulus | | |
|------------------|-------|----------------------|---------|---------|-------------------|--------|-------------------|---------|---------|
| | | neutr. Eos. Gran. | Ly. | Plas. | Infil- tration | Destr. | Infil- tration | Destr. | Prolif. |
| ++ | + | + | + (+) | + (+) | - | - | (+) | + (+) | + (+) |
| ++ (+) + (+) | + | ++ | + (+) | - | - | (+) | + (+) | ++ | ++ |
| ++ | (+) | + | + | + (+) | - | - | (+) | (+) | + |
| + (+) | (+) | (+) | (+) | + (+) | - | - | - | (+) | (+) |

Gruppe 4: 4 Fälle, 7—14 Tage post expos.

7—14 Tage nach der Exposition waren die Kriterien der akuten Cholangiolitis weiter abgeklungen. Demgegenüber standen die Kennzeichen einer nicht aktiven chronischen Hepatitis im Vordergrund. Ein Fall zeigte stärkere Leberzellnekrosen und Sternzellproliferate, aber dieser wies klinisch bereits vor der Oxyphenolosatinexposition deutlich pathologische biochemische Parameter auf.

Bioptische Voruntersuchungen (31 Untersuchungen bei 19 Fällen)

Die semiquantitative Auswertung der Punktionszylinder ergab im Überblick analog zu den Befunden nach Exposition die Kombination von Veränderungen einer mäßig aktiven oder ruhenden chronischen Hepatitis mit den Kennzeichen einer Cholangitis und Cholangiolitis. Jedoch war die cholangitische Komponente bei den einzelnen Fällen und ebenso bei mehrfachen Untersuchungen derselben Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt. Diese Befunde zeigten somit gleichartige morphologische Veränderungen wie die einzelnen Gruppen mit kurzem oder längerem zeitlichem Abstand zu der diagnostischen Exposition. Eine solche Konstellation entspricht der anamnestisch bekannten, in Dauer und Dosis unterschiedlichen Laxantieneinnahme.

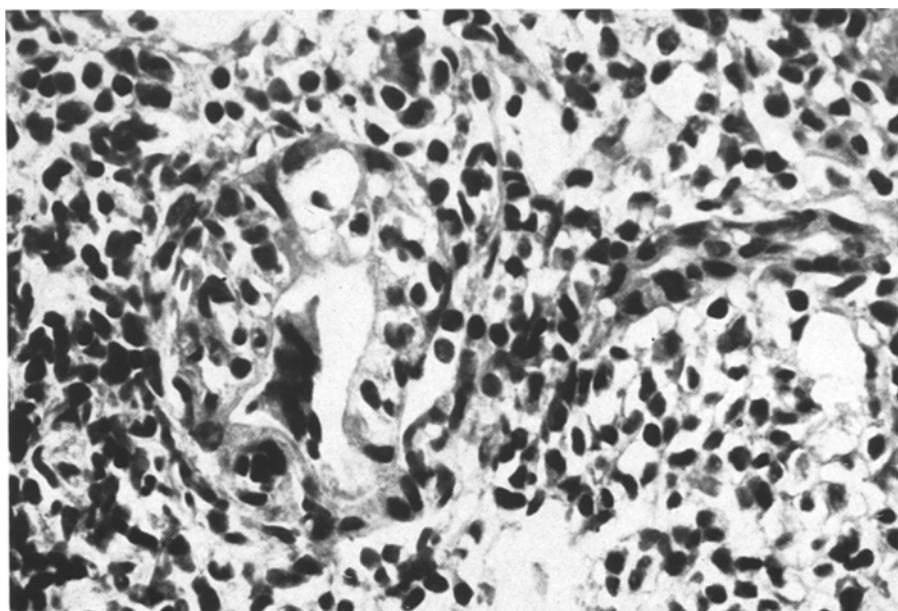


Abb. 7. Akut rezidivierte Cholangiohepatitis nach Eigenexposition mit hochgradiger Ductus-destruktion und -infiltration. Rechts Mitte infiltrierter Ductulus. Granulocytäre und rundzellige portale Infiltrate. 31 Jahre, w., M 371/71, H. E. 400 \times

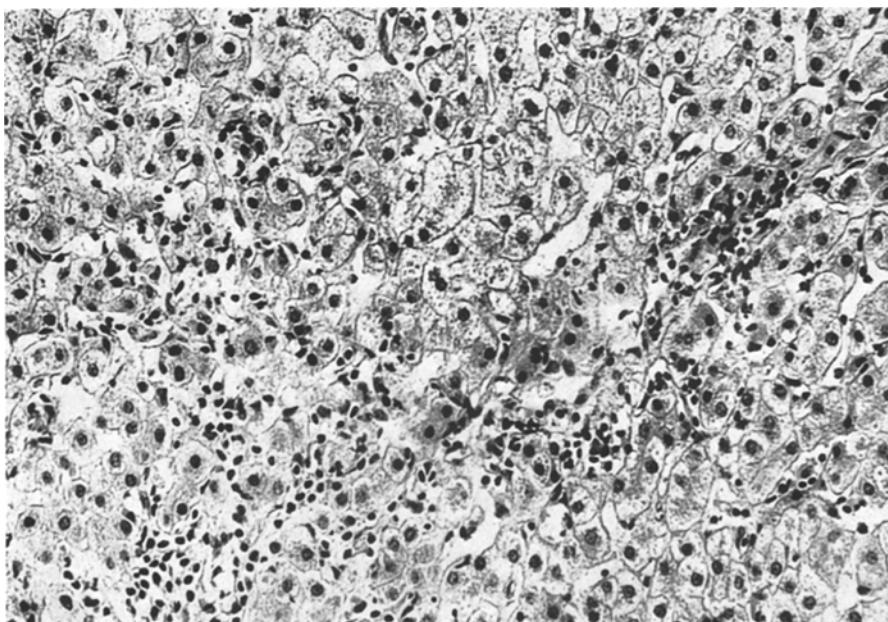


Abb. 8. Akute intralobuläre Cholangiolitis mit Proliferation und granulocytärer Infiltration der Canaliculi. 42 Jahre, w., PL 2576/69, H. E. 160 \times

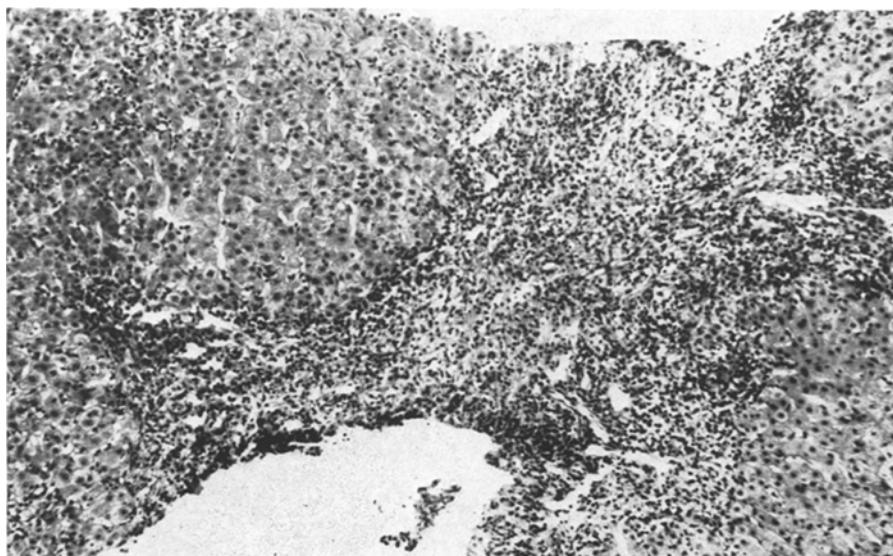


Abb. 9. Chronische rezidivierende Phenolisatinhepatitis mit Phaenokopie einer Kombination von schwerer aggressiver chronischer Hepatitis und chronischer nicht eitriger destruierender Cholangitis. Fibrosiertes Portalfeld mit dichten Infiltraten, starken Mottenfraßnekrosen und Umbautendenz, Leberzellnekrosen und Sternzellproliferate. 44 Jahre, w., M 743/70, H. E. 63 \times

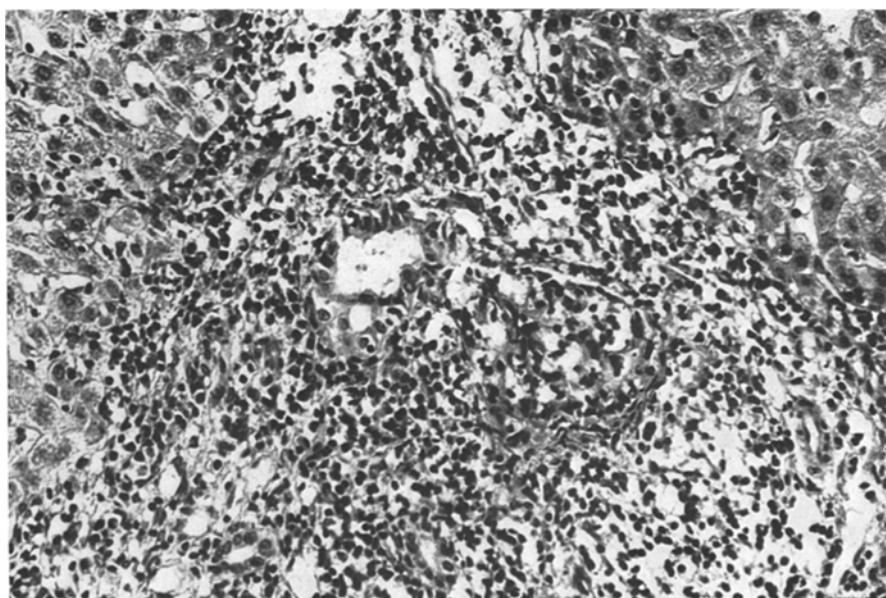


Abb. 10. Gleicher Fall wie Abb. 11, mit starker nekrotisierender Ductusdestruktion. Mottenfraßnekrosen. H. E. 160 \times

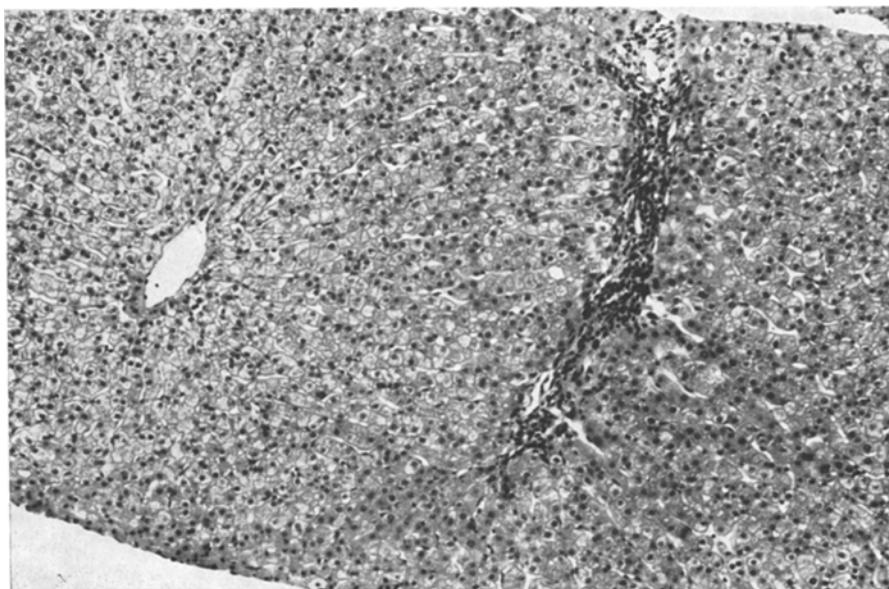


Abb. 11. Gleicher Fall wie Abb. 11 und 12, ein Jahr nach Absetzen des phenolisatinhaltigen Laxans. Weitgehende Rückbildung des entzündlich-destruktiven Prozesses. Geringe portale Fibrose mit Rundzellinfiltraten. H. E. 63 ×

Bei 5 Untersuchungen lässt der Stärkegrad der akuten parenchymatösen und mesenchymalen Alterationen in Verbindung mit einer akuten Cholangiolitis analog zu den Veränderungen nach frischer Exposition auf eine unmittelbar vorausgegangene Eigenexposition schließen (Abb. 7).

In einem Fall konnten wir in periportalen Parenchymbezirken Proliferate von Canaliculi im Zusammenhang mit entzündlichen granulocytären Infiltraten auch *intralobulär* beobachten (Abb. 8).

Im Stadium der bereits abgeklungenen Cholangitis und Cholangiolitis fanden sich unreife ductuläre Proliferate (5 Fälle) in strangförmiger Anordnung ohne erkennbares Lumen und mit wenig differenziertem Epithel.

Ein Fall zeigt das Bild einer *Kombination* von schwerer aggressiver chronischer Hepatitis mit den Kennzeichen der chronischen nicht eitrigen, destruierenden Cholangitis (Abb. 9, 10), das in zwei Untersuchungen mit jährlichem Abstand bestätigt wurde. In einer dritten Kontrolle, ein Jahr später, konnte nur der Befund einer fast abgeheilten chronischen Hepatitis mit Fibrose und geringen Rundzellinfiltraten erhoben werden (Abb. 11). Einen ähnlichen Verlauf zeigte eine Patientin mit gleichartigem kombiniertem Leberschaden, die in einer biotischen Kontrolle nach 2 Jahren eine augenfällige Besserung sowohl der chronischen Hepatitis als auch der cholangiolitischen Komponente aufwies.

Gezielte Kontrolluntersuchungen (2 Fälle)

In 2 Fällen konnte nach Absetzen von oxyphenolosatinhaltigen Laxantien durch biotische Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr eine weitgehende Rückbildung der Leberverände-

rungen beobachtet werden; es bestand lediglich eine portale Fibrose mit wenigen Rundzellinfiltraten.

Diskussion

Die Arzneimittelschäden der Leber sind wegen ihrer zunehmenden Bedeutung im Krankengut von klinischer, pharmakologischer und morphologischer Seite in den letzten Jahren eingehend erörtert worden. Aus morphologischer Sicht ergibt sich ein breites Spektrum mit unterschiedlicher Lokalisation der Schädigung. Von Popper und seinem Arbeitskreis (1965, 1973), von Scheuer (1973), von Klinge u. Altmann (1971) und von einer internationalen Gruppe (Scheuer, Bianchi, 1974) sind Richtlinien für die Diagnostik erarbeitet worden. Popper *et al.* (1965) unterteilen die Leberschäden in 6 große Gruppen: 1. direkt toxische zonale Schädigung, 2. unkomplizierte Cholestase, 3. medikamentös induzierte Hepatitis ohne (a) und mit Cholestase (b), 4. virushepatitisähnliche Reaktion, 5. unspezifische reaktive Hepatitis, 6. durch Medikamente induzierte Verfettung.

Unsere Befundergebnisse bei der Phenolisationschädigung gehören in die Gruppen 3a und b von Popper, in der als Beispiel die Chlorpromazinschädigung ähnliche Veränderungen hervorruft (Popper *et al.*, 1965; Ishak u. Irey, 1972). Zelman (1959) betont bei der Chlorpromazinschädigung die ductuläre Destruktion als Folge entzündlicher Infiltrate insbesondere mit Eosinophilen und spricht, wie wir, von einer Cholangiolitis. Fast identisch mit unseren Befunden bei der Phenolisationschädigung ist die heute bedeutungslose Cholangitis und Pericholangitis nach Arsphenamin (Hanger u. Gutman, 1940). Der Phenolisatinschaden geht aber gegenüber der Chlorpromazin- und Arsphenaminschädigung seltener mit einer Cholestase einher.

Ein Vergleich unserer gezielt erhobenen Befunde mit den vorwiegend Einzelfälle betreffenden Mitteilungen des Schrifttums über Phenolisatinschädigung ist nur schwer möglich. Übereinstimmung besteht in der diagnostischen Aussage einer chronischen, leicht aggressiven Hepatitis bei der Mehrzahl der Untersucher (T. B. Reynolds *et al.*, 1970, 1971; Willing u. Hecker, 1971; Brys *et al.*, 1972; Bras *et al.*, 1973; Frenkel, 1973), insbesondere mit T. B. Reynolds, der 15 eigene Fälle, darunter auch solche mit cirrhotischem Umbau mitgeteilt hat (T. B. Reynolds, 1973). Nach unseren Untersuchungen sind 14% der Frauen mit „aggressiver chronischer Hepatitis“ und „hepatitischer Cirrhose“ durch Phenolisatinschädigung bedingt.

Die von uns beobachteten histologischen Kriterien lassen sich summarisch auch in den Fallberichten der übrigen Autoren wiederfinden, jedoch enthalten die Mitteilungen jeweils nur einzelne Phänomene. Die in unseren Fällen nach der Exposition einheitlich auftretende *akute Cholangiolitis* mit eosinophilen Infiltraten ist im Schrifttum nicht erwähnt. Histologisch nach Exposition untersuchte Fälle sind in der Literatur nur viermal (T. B. Reynolds *et al.*, 1970; Keely *et al.*, 1971; Dölle, 1972; Wildhirt, 1972) mitgeteilt, wobei in einem Fall Angaben über den Zeitpunkt der Untersuchung nach der Exposition fehlen (Keely *et al.*, 1971), in einem weiteren Fall 6 Tage (T. B. Reynolds *et al.*, 1970), in einem dritten Fall 2 Tage (Wildhirt, 1972) sowie im letzten Fall (Dölle, 1972) unmittelbar nach der Exposition punktiert wurde. Vergleichbar sind daher nur die Befunde der beiden letzten Fälle. Dölle (1972) erwähnt spärliche Einzelzelnekrosen im Parenchym

und eine mäßige eosinophile portale Infiltration. Bei Wildhirt (1972) spricht der von Wepler erstellte Befund von einem akuten nekrotisierenden Schub einer chronisch-aggressiven Hepatitis mit Cholestase und toxischer Leberzellschädigung.

Massive Leberzellnekrosen wurden in 4 Mitteilungen (T. B. Reynolds *et al.*, 1971; Willing, 1971; Goldstein *et al.*, 1973; Knoblauch *et al.*, 1973) erwähnt, darunter einmal mit tödlichem Ausgang (Goldstein *et al.*, 1973). Dagegen konnten wir nach der Exposition bei 32 Fällen und ebenso in den 31 Voruntersuchungen des alten Krankengutes niemals massive Parenchymuntergänge beobachteten, sondern lediglich ein diffuses Zellödem, disseminierte Einzelzellnekrosen und insgesamt eine gestaltliche und färberische Pleomorphie der Leberzellen, entsprechend den Befunden von Popper (1965) bei der Chlorpromazinschädigung (Gruppe 3a).

Nach unseren Befunden zeigt der Phenolisatinschaden der Leber entsprechend der Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen der phenolischen Verbindungen im akuten Stadium zwei gestaltliche Schwerpunkte. Der Kontakt mit den *Leberzellen* führt zu den genannten degenerativen Veränderungen von einzelnen Leberzellen mit entsprechender mesenchymaler Sternzellreaktion. Diese erreichen nur selten den Schweregrad der virusbedingten hepatozellulären Schädigung und führen ebenso selten zum Auftreten einer intrazellulären und intrakanalikulären Cholestase. Der Kontakt mit dem abführenden *Gallengangssystem* bewirkt Destruktionen des Epithels der präformierten Gallengänge und der deutlich proliferierten und unterschiedlich differenzierten Ductuli. Die Destruktionen gehen mit einer akuten granulocytären, überwiegend eosinophilen Cholangitis und Cholangiolitis vom allergisch-hyperergischen Typ, zugleich mit einem starken portalen Ödem einher. Die Cholangiolitis ist vereinzelt bereits an den portalfeldnahen intralobulären Canaliculi nachzuweisen. Die starke Proliferation von portalen Ductuli ist als adaptativ-regeneratorisches Phänomen nach Verlust von Gallengängen zu deuten (Lüders *et al.*, 1974). Der schubweise Verlauf führt sekundär zur Schädigung der unterschiedlich ausdifferenzierten Ductulusregenerate.

Der Prozeß kann, offenbar abhängig von der Häufigkeit erneuter Exposition mit dem Medikament, *chronisch* werden. Gestaltliches Substrat ist die portale Fibrose und eine chronisch-entzündliche Infiltration mit lympho-histocytären Elementen, häufig mit Zeichen der Aggression im periportalen Bereich in Form mäßig starker Mottenfraßnekrosen. In schweren Fällen kann es zur Bildung pseudofollikulärer Lymphocytenansammlungen kommen, meist im Bereich destruierter Gallengänge, eine Veränderung, die nach Popper (1965) auch nach Chlorpromazinschädigung vorkommt. Hierdurch wird das Bild einer chronischen nicht eitrigen, destruierenden Cholangitis oder bei Kombination mit Zeichen der aggressiven chronischen Hepatitis ein sog. Kombinationsfall (Lüders *et al.*, 1974) vorgetäuscht.

Die in den Formenkreis der aggressiven chronischen Hepatitis Typ IIa einzureihenden chronischen Veränderungen des Phenolisatinschadens können progressiv in eine Cirrhose übergehen. Hierfür spricht die positive Exposition bei zuvor stationären Cirrhosen unseres Beobachtungsgutes.

Andererseits sind die Veränderungen bei Fortfall der medikamentösen Belastung rückbildungsfähig, so daß je nach dem vorher erreichten Stadium eine ruhende Fibrose bzw. stationäre Cirrhose verbleibt. Zwischenstadien sind durch

eine chronische Hepatitis mit stabiler Grenzzone, aber erheblicher portaler bis septaler Fibrose gekennzeichnet. Die dichten lymphocytären Infiltrate enthalten bei genauer Durchsicht immer einige neutrophile oder eosinophile Granulocyten. Die vorhandene Fibrose gestattet eine Abgrenzung gegen eine persistierende chronische Hepatitis.

Auch die extrem verlaufenden Fälle mit Phänkopie einer chronischen nicht eitrigen destruierenden Cholangitis bzw. eines Kombinationsfalles mit aggressiver chronischer Hepatitis sind, wie wir in 2 Fällen beobachten konnten, rückbildungsfähig. Popper (1965) teilte beim Chlorpromazinschaden unter Hinweis auf Beobachtungen von Nørredam (1963) ähnliche Rückbildungen scheinbar primärer biliärer Cirrhosen mit.

Die *kausale* Pathogenese der medikamentösen Leberschädigung ist noch nicht abgeklärt. Nach Popper (1965) und Doniach (1973) sind mehrere Pathomechanismen zu erörtern:

1. Eine genetisch bedingte Prädisposition mit verändertem Zellmetabolismus gegenüber Medikamenten. Hierfür spricht bei der Phenolisatinschädigung die fast ausschließliche Beteiligung des weiblichen Geschlechtes an der Manifestation des Schadens.

2. Immunologisch induzierte Überempfindlichkeiten, die nach Doniach (1973) auch genetisch fixiert sein können. Hierzu gehören Antikörperreaktionen gegen ein „drug-metabolite-hapten“ in Kombination mit geweblichen Makromolekülen (Doniach, 1973; Mitchell *et al.*, 1973; Remmer, 1973), wobei zirkulierende Antikörper gegen Lebergewebe ebenso wie ortsständige cytotoxische Antigen-Antikörperkomplexe entstehen können (Popper *et al.*, 1965). Nach Zimmerman (1973) kann die medikamentös-induzierte Leberschädigung hepatozellulär, hepatokanalikulär gemischt oder rein kanalikulär fixiert sein.

Der Phenolisatinschaden der Leber zeigt, gemessen an diesen hypothetischen Vorstellungen, das Phänomen einer allergisch-hyperergischen Reaktion auf das Medikament oder auf die Kumulierung hierdurch entstandener hepatotoxischer Metaboliten. Das morphologische Substrat ist die allergische Cholangiolitis mit Eosinophilie. Vermutlich sind zusätzlich sekundär entstandene Autoantikörperphänomene kombiniert gegen Leberzellen und Gallengänge mit im Spiel, worauf die Entwicklung von Mottenfraßnekrosen im Sinne der aggressiven chronischen Hepatitis und von Destruktionen des Gallengangsepithels nach Art der chronischen nicht eitrigen, destruierenden Cholangitis hinweisen.

Adaptative Phänomene durch metabolisch bedingte Enzyminduktion mit konsekutivem Aufbau von glatten endoplasmatischem Retikulum scheinen bei der Phenolisatinschädigung keine Rolle zu spielen, da die nach Klinge und Bannasch (1968) sowie nach Hadziyannis, Popper *et al.*, (1973) für den Aufbau von glattem endoplasmatischem Retikulum typischen Leberzellen mit milchglasartiger Trübung des Cytoplasmas hierbei niemals beobachtet wurden.

Schlußfolgerungen

1. Hoher Verdacht auf akute Phenolisatinschädigung der Leber besteht, wenn bei aggressiver chronischer Hepatitis eine akute Cholangiolitis mit portalem Ödem und granulocytärer, vor allem eosinophiler Infiltration vorliegt. Die Ductuli sind dabei portal vermehrt, infiltriert und destruiert. Das Fehlen einer intra-

kanalikulären Cholestase erlaubt die Abgrenzung gegenüber einer mechanischen biliären Obstruktion.

2. Eine stabilisierte, ehemals aggressive chronische Hepatitis mit entsprechender portaler und septaler Fibrose, intakter Grenzzone und lymphocytärer portaler Infiltration ist auf Phenolisatinschaden verdächtig, wenn bei genauer Durchsicht neutrophile oder eosinophile Granulocyten vorhanden sind. Vermehrt proliferierte ausgereifte Ductuli gegenüber verminderten präformierten Gallengängen erhärten diesen Verdacht. Die Diagnose kann durch eine Punktionsbiopsie bis zu 48 Std nach Exposition mit einem phenolisatinhaltigen Präparat durch den Nachweis einer akuten eosinophilen Cholangiolitis gesichert werden.

3. Unerwartete deutliche Besserung oder Ausheilungen bioptisch durch Voruntersuchungen gesicherter aggressiver chronischer Hepatitiden — ohne oder auch mit Immunsuppression — erwecken den hohen Verdacht auf eine medikamentös induzierte chronische Hepatitis, insbesondere auf einen Phenolisatinschaden.

4. Gleiches gilt für Besserungen prognostisch infauster Erkrankungen, wie der primären biliären Cirrhose mit ihren Vorstadien sowie für Kombinationsfälle dieser Erkrankung mit aggressiver chronischer Hepatitis, die ebenso von einer Phenolisatinschädigung imitiert werden können.

Literatur

- Bras, G., Bronkhorst, F. G., Haneveld, G. T., Lourens, J.: Leverbeschadiging door oxyfenisatine bevattende laxeermiddelen. Ned. T. Geneesk. **117**, 1501—1504 (1973)
- Brys, R., Botelberge, L., de Keyser, R.: Icterus door oxyphenisatine. T. Gastro-ent. **15**, 279—289 (1972)
- Dahinden, U., Filippini, L., Rondez, R.: Hepatitis durch Laxantien. Schweiz. med. Wschr. **103**, 960—964 (1973)
- Dölle, W.: Arzneimittel und Leberschäden. Dtsch. med. J. **23**, 643—647 (1972)
- Doniach, D.: Autoimmunity in relation to drug jaundice. International Symposium on Hepatotoxicity, Tel Aviv (Israel), March 25—30 (1973). Hepatologie III/1973 (Falk), 371—372
- Ferlemann, G., Vogt, W.: Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **250**, 479—487 (1965)
- Frenkel, M.: "Fl. 1,75 bij de drogist": chronische leverbeschadiging door oxyphenisatine (Diasatine). Ned. T. Geneesk. **117**, 1497—1501 (1973)
- Frenkel, M., Jacobs, A. S M: Een patiente met gestoorde leverfunctie. Ned. T. Geneesk. **117**, 1504—1509 (1973)
- Gips, C. H., Lindhout, J. C., Trommel, J., Zeldenrust, G.: Liver disease and autoantibodies in a population of oxyphenisatinusers. Digestion **8**, 482 (1973)
- Goldstein, G. B., Lam, K. C., Mistilis, S. P.: Drug-induced active chronic hepatitis. Amer. J. dig. Dis. **18**, 177—184 (1973)
- Hadzilyannis, S., Gerber, M. A., Vissoulis, C., Popper, H.: Association of cytoplasmic HBAg with characteristic hepatocytes ("Induction cells"). Gastroenterology **64**, 174 (1973)
- Hanger, F. M., Gutman, A. B.: Postarsphenamine jaundice apparently due to obstruction of intrahepatic biliary tract. J. Amer. med. Ass. **115**, 263—271 (1940)
- Henning, H., v. Braun, H. H., Look, D., Lüders, C. J., Vogel, H.-M.: Zur Hepatotoxizität von Laxantien. Ergebnisse von Expositionen mit Phenolisatinen. Z. Gastroent. **11**, 75—84 (1973)
- Henning, H., Vogel, H.-M., v. Braun, H. H.: Zur Hepatotoxizität von Laxantien. Weitere Ergebnisse von Expositionen mit Phenolisatinen und Bisacodyl. Z. Gastroent. **12**, 15—18 (1974)
- Ishak, K. G., Irey, N. S.: Hepatic injury associated with the phenothiazines. Arch. Path. **93**, 283—304 (1972)

- Keeley, A. F., Trey, C., Gottlieb, Ch. B., and L. S.: Dialose-Plus associated jaundice: Documentation of abnormal liver function and ultrastructure after challenge. *Gastroenterology* **60**, 195 (1971)
- Klinge, O., Altmann, H.-W.: Morphologie toxischer Hepatosen. *Münch. med. Wschr.* **113**, 1529—1539 (1971)
- Klinge, O., Bannasch, P.: Zur Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulum in Hepatocyten menschlicher Leberpunktate. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **52**, 568—573 (1968)
- Knoblauch, M., Lämmli, J., Vetter, D., Schmid, M.: Die subakut-nekrotisierende Hepatitis. *Internist (Berl.)* **14**, 596—603 (1973)
- Lüders, C. J., Kruck, P., Henning, H., Look, D.: Histologische und klinische Untersuchungen zur Differentialdiagnose der aggressiven chronischen Hepatitis und der primären biliären Lebercirrhose. *Z. Gastroent.* **12**, 467—484 (1974)
- Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Gillette, J. R.: Relationship between metabolism of foreign compounds and liver injury. International Symposium on Hepatotoxicity, Tel Aviv (Israel), March 25—30 (1973). *Hepatologie III/1973* (Falk), 349—350
- Nørredam, K.: Chlorpromazine jaundice of long duration. *Acta med. scand.* **174**, 163 (1963). Zit. nach 33
- Pearson, A. J., Scheuer, P. J., Grainger, J. M., McIntyre, N.: Jaundice due to oxyphenisatin. *Lancet* **1971 I**, 994—996
- Popper, H., Greim, H.: Morphologie der Arzneimittelschäden der Leber. *Z. Gastroent.* **11**, 351—360 (1973)
- Popper, H., Rubin, E., Gardiol, D., Schaffner, F., Paronetto, F.: Drug-induced liver disease. *Arch. intern. Med.* **115**, 128—136 (1965)
- Remmer, H.: Arzneimittel und Leber. III. Internationales Freiburger Symposium Biotransformation — Biochemische und morphologische Grundlagen. Entwicklung des Problems: Teleologische Aspekte. *Therapiewoche* **41**, 3677—3678 (1973)
- Reynolds, T. B.: Recurring jaundice associated with ingestion of a laxative. "Dialose-Plus". *Gastroenterology* **56**, 418 (1969)
- Reynolds, T. B.: Laxantien. *Therapiewoche* **41**, 3719 (1973)
- Reynolds, T. B., Lapin, A. C., Peters, R. L., Yamahiro, H. S.: Puzzling jaundice. Probable relationship to laxative ingestion. *J. Amer. med. Ass.* **211**, 86—90 (1970)
- Reynolds, T. B., Peters, R. L., Yamada, S.: Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative oxyphenisatin. *New Engl. J. Med.* **285**, 813—820 (1971)
- Scheuer, P. J.: Pathological classification of drug-induced liver injuries. International Symposium on Hepatotoxicity, Tel Aviv (Israel), March 25—30 (1973). *Hepatologie III/1973* (Falk), 369
- Scheuer, P. J., Bianchi, L.: Guidelines for diagnosis of therapeutic drug-induced liver injury in liver biopsies. Review by an international group. *Lancet* **1974 I**, 854—857
- Wildhirt, E.: Leberschädigung durch Abführmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 1181—1182 (1972)
- Wildhirt, E.: Leberschädigung durch Abführmittel. *Z. Gastroent.* **11**, 361—364 (1973)
- Willing, R. L.: Jaundice associated with oxyphenisatin. *Lancet* **1971 II**, 44
- Willing, R. L., Hecker, R.: Oxyphenisatin and liver damage. *Med. J. Aust.* **1**, 1179—1182 (1971)
- Zelman, S.: Liver cell necrosis in chlorpromazine jaundice (Allergic cholangiolitis). A serial study of twenty-six needle biopsy specimens in nine patients. *Amer. J. Med.* **27**, 708—729 (1959)
- Zimmerman, H. J.: Drug-induced disease. International Symposium on Hepatotoxicity, Tel Aviv (Israel), March 25—30 (1973). *Hepatologie III/1973* (Falk), 368

Priv.-Doz. Dr. C. J. Lüders
Pathologisches Institut des
Städt. Wenckebach-Krankenhauses
D-1000 Berlin 42
Wenckebachstraße 23