

Das Karyogramm normaler und verfetteter Lebern des Menschen

O. Klinge, W. Ross und E. Strüder

Pathologisches Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Altmann)

Eingegangen am 15. November 1974

The Karyogram of Normal and of Fatty Livers in Man

Summary. The karyograms of normal human livers (50 biopsies from patients of varied age) and of fatty livers (350 biopsies from patients with diabetes, alcoholism, and fatty cirrhosis) were investigated. The nuclear diameters were measured with an analyzer of particle size—the “TGZ-3 Zeiss”—, the cut surface of the nuclei was determined and the nuclei categorized accordingly.

1. The normal liver in each age group is characterized by a well-defined nuclear pattern that is specific for this organ. In the 3rd decade nuclei of the main class predominate. In later decades 2 classes of large nuclei gradually appear and reach their maximum after the 50th year. In the 7th decade a reduction of the cut nuclear surface takes place in all the categories, presumably determined by a reduction of function.

2. The increase in the number of large nuclei is explained by abortive karyokineses which in the course of the normal turnover of cells (“Zellmauserung”), increasingly replace normal mitoses. This is attributed to disturbances of the achromatic apparatus that occur with increasing age.

3. Alcoholic, and even more so diabetic, fatty change leads to the formation of particularly large nuclei. This appears to depend on the volume of the individual fat droplet within the individual cell rather than on the degree of fatty change of the whole liver.

4. The etiology of fatty change of the liver is of minor importance for the change of the nuclear pattern.

5. Several factors influence the nuclear enlargement of the fatty liver. One of these is the general tendency of the aging liver to form large nuclei. Another important factor is the additional impairment of mitoses by the space occupying effect of the fat droplets.

6. In the chronic alcoholic, an additional decisive factor influencing the change of the karyogram is the toxic effect on the hepatocytes. Although, because of an increased incidence of necroses and of disturbed mitoses, the number of large nuclei somewhat increases beyond that considered as normal for the age; yet particularly large nuclei are scarce, which suggests a suppression of the turnover—replacement and renewal—of cells as a result of the intoxication by alcohol. This interpretation agrees with the tendency of the alcoholic liver to undergo a process of remodelling that terminates in cirrhosis.

7. In addition to the impairment of mitoses, a pathologic swelling of the nucleus is assumed to contribute to the increase in the number of large nuclei seen in the karyogram. This swelling is interpreted to be a result of the restructuring of the liver and/or of noxious stimuli.

8. The increase in the number of small nuclei in the alcoholic or diabetic fatty liver, as well as in fatty cirrhosis, although marked, is not easily noted on mere scanning of the slide. Only a numerical evaluation fully reveals its extent and significance.

9. The increase in the number of small nuclei in the types of fatty livers studied here appears to be approximately equal. It is interpreted as an adaptation of the cell to the increased functional load of the organ. In cirrhosis a possible adaptation to an impaired metabolic state has to be considered in addition.

Herrn Professor Dr. F. Büchner zum 80. Geburtstag gewidmet.

Zusammenfassung. An 50 Biopsien von menschlichen Normallebern aus verschiedenen Altersstufen und an 350 Punktaten von Fett-Lebern bei Diabetes, Alkoholismus und Fettecirrhose wurden Messungen der Kerndurchmesser mit dem Teilchengrößen-Analysator (TGZ 3 Zeiss) durchgeführt, die Kernflächen bestimmt und die Kernflächenklassen errechnet.

1. In der Normalleber ist jede Altersgruppe durch ein gut definiertes organspezifisches Kernmuster gekennzeichnet. Es besteht im 3. Dezennium vornehmlich aus Kernen der Regelklasse; die folgenden Jahrzehnte werden durch einen zunehmenden Ausbau zweier Großkernklassen charakterisiert, der im 6. Dezennium sein größtes Ausmaß erreicht. Im 7. Lebensjahrzehnt führt eine offenbar funktionelle Schrumpfung zu einer Reduktion der Kernfläche in allen Klassen.

2. Die Zunahme der Großkerne wird auf abortive Karyokinesen zurückgeführt, die während der physiologischen Zellmauserung infolge von Störungen des achromatischen Apparates mit zunehmendem Alter mehr und mehr an die Stelle normaler Mitosen treten.

3. Die alkoholische und besonders die diabetische Verfettung führt zur Bildung von ausgeprägten Großkernen. Sie ist wesentlich abhängig vom Umfang der Fetttropfen innerhalb der Einzelzellen. Das Ausmaß der Organverfettung spielt eine untergeordnete Rolle.

4. Die Ätiologie der Leberverfettung ist von sekundärem Belang für die Wandlung des Karyogramms.

5. Die Kernvergrößerung in verfetteten Lebern geht auf mehrere Teilfaktoren zurück. Sie beruht zum einen auf der altersbedingten Neigung zur Bildung von Großkernen überhaupt, zum anderen wird sie entscheidend gefördert durch zusätzliche Mitosealterationen infolge intracellulär raumbeengender Wirkung der Fetttropfen.

6. Beim chronischen Alkoholismus tritt die toxische Epithelläsion als entscheidender Faktor für die Umgestaltung des Karyogramms hinzu. Sie bewirkt infolge erhöhter Nekrose rate und gesteigerter Teilungsstörungen zwar eine gewisse Zunahme von Großkernen über die Altersnorm hinaus. Besonders große Kerne kommen jedoch spärlich vor, was auf eine Unterdrückung von Zellersatz und -erneuerung als Folge der Alkohol-Intoxikation hindeutet. Das stimmt mit der Tendenz der Alkohol-Leber zum Organumbau überein.

7. Als Ursache für Großkernhäufungen im Karyogramm der Fettecirrhosen werden außer den Mitosealterationen pathologische Kernschwellungen als Folge des Leberumbaus wie der einwirkenden Noxen vermutet.

8. Eine beträchtliche Zunahme von Kleinkernen bei beiden Typen der Fettleber und bei der Fettecirrhose fällt kaum ins Auge, erst die quantitative Erfassung hebt ihren bedeutsamen Anteil in vollem Umfang hervor.

9. Die Vermehrung von Kleinkernen erreicht bei den verschiedenen untersuchten Typen pathologisch veränderter Lebern jeweils ein annähernd gleiches Ausmaß, sie wird als Adaptation an die vermehrte funktionelle Organbelastung, bzw. bei den Cirrhosen zusätzlich als mögliche Anpassungserscheinung an eine verschlechterte Stoffwechselsituation, verstanden.

Das Kernmuster der tierischen (vgl. Naora, 1957) und der menschlichen Leber ist bereits mehrfach Gegenstand eingehender Erhebungen gewesen. Dabei hat sich gezeigt, daß die ursprünglich von Jakobj (1925) nachgewiesene rhythmische Volumenverdoppelung der Kerne zu verschiedenen Klassen unterschiedlich großer Kerne führt (Clara, 1930; Jakobj, 1935) und daß ihr bei Tier (Leuchtenberger *et al.*, 1951, 1952) und Mensch (Leuchtenberger *et al.*, 1954; Swartz, 1956) eine Ploidisierung entspricht. Häufungen hochploidier Kerne kommen erst bei Erwachsenen vor (Swartz, 1956), sie nehmen mit dem Lebensalter zu (Andrew *et al.*, 1943; Ashworth und Reid, 1947). Im einzelnen konnte nachgewiesen werden, daß das Karyogramm der menschlichen Leber bis etwa zur Pubertät im wesentlichen von einheitlich diploiden Kernen bestimmt wird, dann treten bis ins Senium hinein vermehrt tetraploide Kerne hinzu, die schließlich im 6. und 7. Jahrzehnt durch eine kleine Gruppe optoploider Exemplare ergänzt werden (Altmann *et al.*, 1966).

Neben diesen altersbedingten Veränderungen des organspezifischen Kernmusters sind Umgestaltungen unter pathologischen Bedingungen beschrieben (Clara, 1930; Wermel und Ignatjewa, 1933, 1934; Bucher, 1958; Rondez, 1964) und als von der Alteration abhängig dargestellt worden (Altmann *et al.*, 1966). Solche Erhebungen stoßen in der Regel auf die Schwierigkeit, Gesetzmäßigkeiten in der Abwandlung des Leberkaryogramms exakt auf die Schädigung zu beziehen, da eben der Umfang der Läsion im Einzelfall nur unsicher zu bestimmen ist. Wir haben deshalb die in dieser Beziehung bislang nur gelegentlich untersuchten (Eger und Eichholtz, 1969) Fettlebern gewählt, bei denen die Ätiologie — Alkohol oder Diabetes — feststand und bei denen Umfang und Typ der Verfettung als Parameter der Alteration dienen konnten. Gleichzeitig wurden Fetteirrhosen in die Untersuchung mit einbezogen. Das Ziel ist, die Ursache und Eigenart der Kerngrößenveränderungen zu ermitteln und auf ihren Zusammenhang mit der Ätiologie der Leberverfettung zu überprüfen. Um hier eine sichere Vergleichsbasis zu gewinnen, erwies es sich als notwendig, mit einheitlicher Technik und an identisch aufgearbeitetem Material auch das Karyogramm der Normalleber in seinem Alterswandel neu zu untersuchen und darzustellen. Darüber wird im ersten Teil der Arbeit berichtet.

Untersuchungsgut, Methode

Als Untersuchungsgut dienten Punktionszylinder menschlicher Fettlebern, die in Paraffin aufgearbeitet, 4 μ dick geschnitten und mit HE gefärbt worden waren. Alkoholische und diabetische Fettlebern wurden aufgrund von Anamnese und klinischen Daten ausgewählt, Fetteirrhosen nach histologischen Kriterien. Ätiologische Mischformen unter den Fettlebern und dekompensierte Fetteirrhosen wurden möglichst weitgehend ausgeschlossen.

Alkoholische und diabetische Fettlebern wurden nach dem Schweregrad der Verfettung und nach dem Verfettungstyp unterteilt in schwere mitteltropfige, mäßige grobtropfige und schwere grobtropfige Verfettung. Dabei bedeutet „mäßig“ annähernd 50%, „schwer“ 75% und mehr verfetteter Leberepithelien; nur annähernd homogen mittel- oder grobtropfig verfettete Lebern wurden ausgewertet. Für jede der gebildeten drei Gruppen alkoholischer und diabetischer Fettlebern standen jeweils 50 Punktate zur Verfügung. Bei den — wiederum 50 — Fetteirrhosen waren mindestens die Hälfte aller Leberepithelien von einer mittel- oder grobtropfigen Verfettung betroffen. Die Altersverteilung der Fälle mit alkoholischer und diabetischer Fettleber und mit Fetteirrhosen geht aus Abb. 5—7 hervor.

Als Kontrollen dienten insgesamt 50 Leberpunktate aus 5 Altersgruppen, dem 3.—7. Dezzennium, mit je 10 Fällen, die anamnestisch und histologisch keinerlei Hinweis auf eine Leberläsion ergaben. Das Geschlechtsverhältnis innerhalb der Kontrollgruppen beträgt etwa 1:1.

Die Kerngrößen wurden pro Punktat an 100 im größten Durchmesser in der Schnittebene getroffene Epithelkernen — bei pathologischen Fällen ausschließlich von verfetteten Zellen — mit dem Teilchen-Größenanalysator (Zeiss TGZ 3) bei einer Endvergrößerung von 1150 bestimmt. Das Verfahren liefert für kreisförmige Kerne gute Ergebnisse (Hiller, 1965), die mit denen der klassischen Planimetrie weitgehend übereinstimmen (Hillemanns und Prestl, 1968). Daher haben wir möglichst nur kreisrunde und annähernd kreisrunde Kerne ausgewählt, lediglich bei grobtropfigen Verfettungen mußten gelegentlich länglich-ovalär deformierte Zellkerne in die Beurteilung mit einbezogen werden. Nuklei mit Glykogen-, Fett- oder Cytoplasma-Einschlüssen blieben in jedem Fall von der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso wurden binukleäre Zellen nicht berücksichtigt, da kaum je beide Kerne gleichzeitig in einer Schnittebene angetroffen werden.

Der Teilchengrößen-Analysator liefert bei der von uns gewählten numerischen Einstellung die Kerndurchmesser; daraus wurde auf Kernflächen umgerechnet (Tabellen 1—4), das Ergebnis im Wahrscheinlichkeitsnetz aufgetragen (Abb. 1—4) und durch Bestimmung

Tabelle 1. Prozentanteile der Kernflächen *normaler Lebern* in verschiedenen Dezennien

Kerngröße in μ^2	3. Dez. % Kerne	4. Dez. % Kerne	5. Dez. % Kerne	6. Dez. % Kerne	7. Dez. % Kerne
13,59	0,1	—	—	—	—
16,90	1,9	0,2	—	0,3	0,4
20,58	7,2	2,7	2,1	2,1	4,2
24,63	19,5	12,9	19,1	8,4	19,4
29,03	30,5	26,0	27,6	14,5	22,8
33,79	22,6	24,9	25,6	23,4	27,4
38,81	9,9	18,0	12,3	26,5	13,3
44,29	4,9	9,0	7,4	12,5	5,4
50,26	2,0	4,0	3,3	5,4	4,1
56,47	0,8	1,0	1,4	2,9	2,0
62,91	0,4	0,9	1,0	2,6	0,9
69,84	0,2	0,3	0,1	0,7	0,1
77,13	—	0,1	0,1	—	—
84,78	—	—	—	0,4	—
92,80	—	—	—	0,3	—

Tabelle 2. Prozentanteile der Kernflächen bei *Diabetes*: a) schwere mitteltropfige Verfettung, b) mäßige grobtropfige Verfettung, c) schwere grobtropfige Verfettung

Kerngröße in μ^2	Abb. 3a % Kerne	Abb. 3b % Kerne	Abb. 3c % Kerne
10,63	0,02	—	—
13,59	0,44	0,14	0,24
16,90	2,54	2,52	1,76
20,58	9,62	7,98	7,70
24,63	23,02	16,22	17,48
29,03	27,34	22,02	23,44
33,79	19,86	19,64	20,70
38,81	9,80	12,10	14,10
44,29	4,02	7,16	7,10
50,29	1,68	4,98	3,40
56,47	0,82	3,10	1,66
62,91	0,42	1,78	1,10
69,84	0,24	0,96	0,12
77,13	0,12	0,50	0,70
84,78	0,04	0,28	0,22
92,80	0,02	0,22	0,12
101,17	—	0,10	0,04
109,91	—	0,08	—
118,82	—	0,08	0,04
128,47	—	0,08	0,04
138,30	—	0,02	0,02
148,48	—	0,02	—
158,81	—	0,02	0,02

Tabelle 3. Prozentanteile der Kernflächen bei *Alkohol*: a) schwere mitteltropfige Verfettung, b) mäßige grobtropfige Verfettung, c) schwere grobtropfige Verfettung

Kerngröße in μ^2	Abb. 3 a % Kerne	Abb. 3 b % Kerne	Abb. 3 c % Kerne
10,63	—	—	0,02
13,59	0,04	0,18	0,06
16,90	1,86	2,04	1,22
20,58	8,06	10,04	5,94
24,63	21,90	19,78	15,10
29,03	28,08	23,68	22,52
33,79	22,58	20,32	24,30
38,81	11,32	12,34	15,84
44,29	4,04	6,28	8,06
50,29	1,52	2,66	3,94
56,47	0,44	1,44	1,50
62,91	0,04	0,62	0,92
69,84	0,04	0,44	0,42
77,13	0,08	0,14	0,10
84,78	—	0,02	0,04
92,80	—	0,02	—
101,17	—	—	0,02

Tabelle 4. Prozentanteile der Kernflächen bei *Fettcirrhosen*

Kerngröße in μ^2	% Kerne	Kerngröße in μ^2	% Kerne
10,63	0,04	56,47	1,06
13,59	0,56	62,91	0,52
16,90	2,84	69,84	0,34
20,58	9,46	77,13	0,06
24,63	20,50	84,78	0,04
29,03	24,80	92,80	0,02
33,79	19,66	101,17	0,04
38,81	12,38	109,91	—
44,29	5,90	118,82	0,02
50,29	1,76		

der Kernflächenklassen (Tabellen 5—8) ergänzt (vgl. Abb. 1—4). Dabei werden aus der Summe aller Maxima der einzelnen Altersstufen in der Normalleber die Regelklassen K 1, und von dort ausgehend, in logarithmischen Schritten die jeweils nächsthöheren (K 2 bis K4) und niederen (K', K'') Kernklassen bestimmt. Auf diese Weise gewinnt man Kurventeilstücke, in denen die Kerngrößen der einzelnen Altersstufen innerhalb ihrer Flächenklassen unmittelbar untereinander und auch mit denen der Fettlebern verglichen werden können. Die logarithmischen Werte der Flächenklassen sind in Abb. 1—4 numerisch eingetragen.

Das Ergebnis der Untersuchungen soll getrennt für normale und verfettete Lebern beschrieben und erörtert werden.

Tabelle 5. Prozentanteile der Zellkernflächenklassen in verschiedenen Dezennien

	K'' %	K' %	K 1 %	K 2 %	K 3 %	K 4 %
3. Dez.	2,00	26,70	63,00	8,10	0,20	—
4. Dez.	0,20	15,60	68,90	14,90	0,40	—
5. Dez.	—	21,20	65,50	13,10	0,20	—
6. Dez.	0,30	10,50	64,40	23,40	1,40	—
7. Dez.	0,40	23,60	63,50	12,40	0,10	—

Tabelle 6. Prozentanteile der Zellkernflächenklassen bei *Diabetes*: a) schwere mitteltropfige Verfettung, b) mäßige grobtropfige Verfettung, c) schwere grobtropfige Verfettung

	K'' %	K' %	K 1 %	K 2 %	K 3 %	K 4 %
a)	3,00	32,64	57,00	6,94	0,42	—
b)	2,66	24,20	53,76	17,02	2,06	0,30
c)	2,00	25,18	58,24	13,26	1,20	0,12

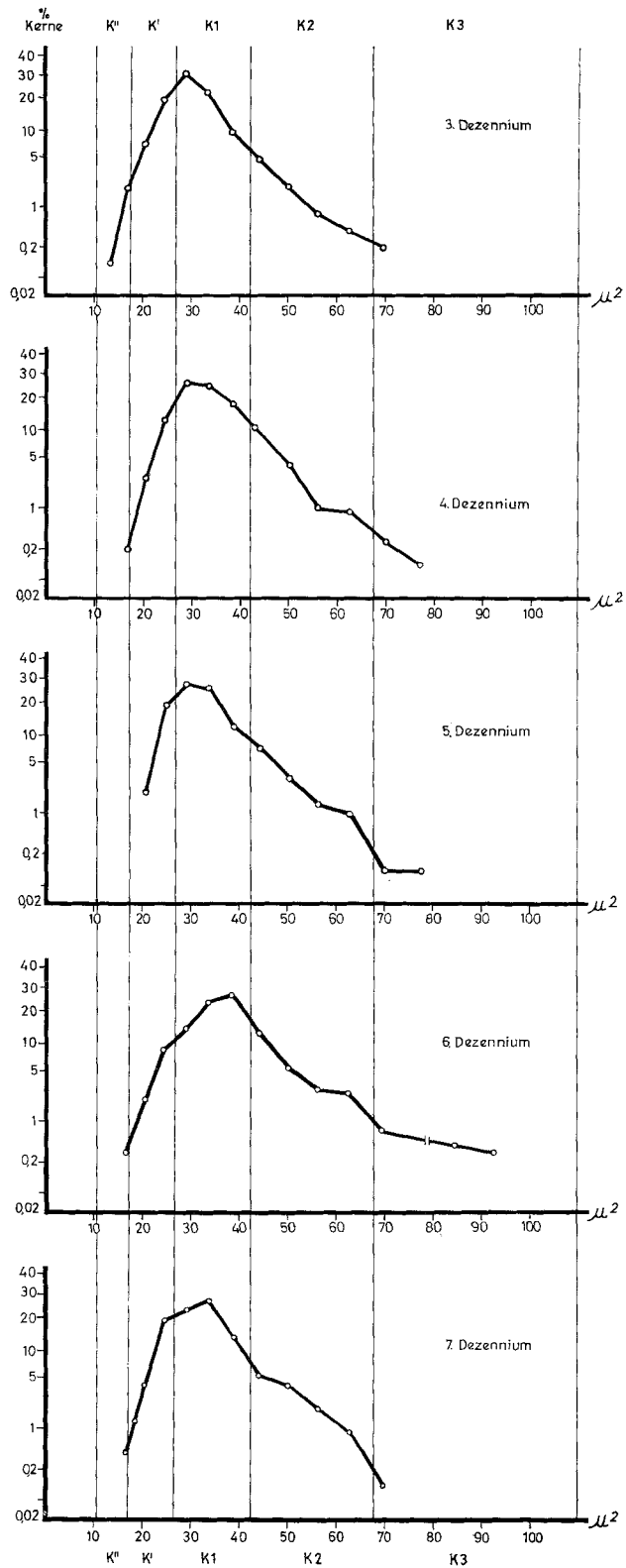
Tabelle 7. Prozentanteile der Zellkernflächenklassen bei *Alkohol*: a) schwere mitteltropfige Verfettung, b) mäßige grobtropfige Verfettung, c) schwere grobtropfige Verfettung

	K'' %	K' %	K 1 %	K 2 %	K 3 %	K 4 %
a)	1,90	29,96	61,98	6,04	0,12	—
b)	2,22	29,82	56,34	11,00	0,62	—
c)	1,30	21,04	62,66	14,42	0,58	—

Tabelle 8. Prozentanteile der Zellkernflächenklassen bei Fetteirrhose

K'' %	K' %	K 1 %	K 2 %	K 3 %	K 4 %
3,44	29,96	56,85	9,23	0,50	0,02

Abb. 1. Kerngrößenvariation normaler menschlicher Lebern in verschiedenen Altersstufen.
Die senkrechten Linien begrenzen die Kernflächenklassen



Auswertung

A. Histologisch normale Lebern

1. Ergebnisse

Die Resultate der Kernmessungen und -berechnungen für die Normalleber in verschiedenen Altersstufen sind in Abb. 1 kurvenmäßig dargestellt und in Tabelle 1 und 5 im einzelnen niedergelegt. Ein Vergleich der Kernflächenkurven der einzelnen Dezennien läßt erkennen, daß es sich um mindestens zweigipfelige, zum Teil auch dreigipfelige Kurven handelt. Man muß berücksichtigen, daß die Mehrgipfeligkeit im 3. und im 5. Dezennium nicht sofort klar zutage tritt. Aus den unter den Kurvenlinien liegenden Flächen geht hervor, daß in allen Gruppen die Hauptmasse der Kerne in dem Bereich bis etwa $40 \mu^2$ liegt. Ein sich mit zunehmendem Alter steigender Anteil größerer Kerne liegt unter dem rechten Kurvenschenkel. Selbst im 7. Dezennium ist der Anteil größerer Kerne höher als im 3. Dezennium.

Aus Gründen, die der eine von uns an anderer Stelle (Ross und Kutschera-Öchsner, 1971) dargelegt hat, entsprechen Kurvenhebungen, -senkungen und angedeutete Plateaubildungen nicht unbedingt, wie Abb. 1—4 zeigt, den errechneten *Kernflächenklassen* (Tabelle 5). In der Regelkernklasse K 1 findet man zwischen 63 und 69 % der Kerne, den höchsten Anteil, 68,9 %, im 4. Dezennium. Insgesamt ergibt sich in der normalen Leber eine Häufung kleiner (K') und kleinster Kerne (K'') im 3. und im 7. Dezennium. Mittelgroße Kerne (K 2) und große Kerne (K 3) kommen vermehrt im 6. Dezennium vor. Sie machen hier fast 25 % aller Kerne aus, das ist doppelt soviel wie man in allen anderen Altersstufen in diesen beiden Klassen findet. Im 7. Dezennium fällt neben der beträchtlichen Zunahme der kleinen Kerne (K'), die deutliche Abnahme mittelgroßer Kerne (K 2) und die Abnahme großer Kerne (K 3) gegenüber dem 6. Dezennium auf. Kerne der Klasse K 4, also sehr große Kerne, kommen unter physiologischen Bedingungen nicht vor.

2. Erörterung

Die Ergebnisse am Kernmuster menschlicher Normallebern wurden — trotz einiger zu diesem Problem punktuell (Clara, 1930; Jakobj, 1935) oder ausführlicher (Swartz, 1950; Altmann u. Mitarb., 1966) bereits durchgeführten Untersuchungen — in erster Linie neu erhoben, um als sichere, mit einheitlicher Methode gewonnene Vergleichsbasis für das Karyogramm verfetteter Lebern des Menschen dienen zu können. Es ergeben sich jedoch schon für sich, und von diesem eigentlichen Ziel abgesehen, einige aufschlußreiche Daten, die teilweise von der gewählten Methode unmittelbar abhängen: Wir haben mit dem Teilchengrößen-Zähler Kerndurchmesser erhalten, darauf die Kernflächen ermittelt und rechnerisch die entsprechenden Kernflächenklassen bestimmt. Das Ergebnis hat also zunächst nichts mit Ploidiestufen zu tun, wie sie in der Cytophotometrie direkt gemessen oder autoradiographisch erschlossen werden können.

Zwei Beispiele sollen das verdeutlichen: Nähme man die Regelklasse K 1 mit den meisten Kernen als rein diploide Population an, die den größten Anteil in der menschlichen Leber stellt, so müßten K' haploide, K'' gar unter-haploide Kerne darstellen, was von vorneherein nicht angeht. Es kann sich hier vielmehr nur um eine Gruppe besonders kleiner oder —

positiv — funktionell nicht entfalteter Kerne handeln. Ebenso bedeutet die Verkürzung der Kernflächenkurve im 7. Dezennium nicht etwa, daß in dieser Altersstufe oktaploide Kerne in größerer Zahl endgültig in Verlust geraten wären, die der reichlicher vertretenen Klasse K 3 im 6. Dezennium entsprechen müßten. Der Schwund besonders großer Kerne zeigt vielmehr nur die Schrumpfung der vorhandenen Nuklei, wahrscheinlich infolge funktioneller Inaktivität an.

Das eigentümliche Phänomen einer Reduktion großer Kernformen im Alter ist von allen Untersuchern regelmäßig festgestellt (vgl. Carr *et al.*, 1960; Altmann *et al.*, 1966) und als Hinweis auf eine Altersatrophy des Organs gedeutet worden. Dabei kommt aber keinesfalls eine Annäherung des Alterskernmusters an das der jugendlichen Leber zustande (vgl. Andrew *et al.*, 1943; Ashworth und Reid, 1947), wie schon der Vergleich der Kurven für das 3. und 7. Dezennium deutlich macht, vielmehr bleiben unterschiedlich große Kernformen ähnlich denen des 6. Dezenniums durchaus erhalten (vgl. Klinge, 1973), da alle Kerne insgesamt kleiner werden. Davon abgesehen kommen hier nicht ausgewertete Kerne mit cytoplasmatischen Einschlüssen in diesem Zeitabschnitt vergleichsweise häufig vor und machen schon eindrucksmäßig eine Abgrenzung von Lebern der früheren Altersstufen möglich (vgl. Carr *et al.*, 1960). — In unsere Messungen gehen also funktionelle Kernentfaltungen und -schrumpfungen in vollem Umfang ein und damit auch in die Erörterung der Meßdaten (vgl. Ross und Kutschera-Oechsner, 1971). Andererseits läßt sich doch, mit Einschränkungen und mit der gebotenen Vorsicht bei der Deutung, aus den Kernflächen noch auf Ploidieklassen schließen. So ist für die Muskulatur belegt, daß jeweils etwa $\frac{2}{3}$ der Kerne gleicher Fläche auch derselben Ploidiestufe entsprechen (Ross und Kutschera-Oechsner, 1971).

Während kleine inaktive Kerne überwiegend im Sinne einer funktionellen Reservekapazität des Organs gedacht werden können, ergeben sich für die Vermehrung der großen Kernformen mehrere Möglichkeiten. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß ihre absolute Zahl vergleichsweise gering bleibt und selbst im bevorzugt betroffenen 6. Dezennium nur etwa $\frac{1}{4}$ aller Kerne ausmacht (vgl. Tabelle 5). Vergrößerungen durch Kerninklusionen in Form von Fett-, Cytoplasma- oder Glykogen-Einschlüssen kommen für die Erörterung nicht in Betracht, da derartig veränderte Kerne von der Untersuchung ausgeschlossen waren. Kernvergrößerungen nur durch physiologische Kernschwellung oder durch pathologisches Kernödem müßten im Zuge der festgestellten Größenreduktion im Alter tatsächlich zur Annäherung der Karyogramme des 3. und 7. Jahrzehnts führen, spielen also, da davon nicht die Rede sein kann, offensichtlich keine wesentliche Rolle. Damit gewinnt an Wahrscheinlichkeit, daß Ploidisierungsprozessen die entscheidende Bedeutung bei der Zunahme großer Leberzellkerne zukommt. Hierbei werden Großkerne entweder durch postmitotische Verschmelzungen bei ausgebliebener Cytoplasmateilung (Pfuhl, 1939) oder durch mangelhafte Trennung schon der Teilungschromosomen erklärt (Wilson und Leduc, 1948, 1950). Dieser letztgenannte Vorgang ist im Tierexperiment sowohl an der Leber und Niere (vgl. Altmann, 1966) wie am Herzen (vgl. Klinge, 1967) beobachtet worden, er kann überdies in sich entwickelnden Organen (Herz: Klinge, 1970) verfolgt werden. Dabei spielt, nach Abschluß des Organwachstums, die mit einer Verlängerung auch der übrigen Proliferationsschritte (Post und Hoffmann, 1964; Stöcker und

Heine, 1965) einhergehende, offenbar mit dem Alter stetig zunehmende (Klinge, 1973) Repression des achromatischen Apparates die entscheidende Rolle (vgl. Altmann, 1966). Zahlenmäßig stehen vor den metaphasischen Verhaftungen der Kernschleifen und prophasischen Versprengungen die kollabierten Prophasen durchaus im Vordergrund (Klinge, 1973).

Dieser Form von Großkernbildung durch abortive, insbesondere kollabierte Mitosen kommt für die altersgemäße Ausprägung des Karyogramms offensichtlich auch deshalb die wesentliche Bedeutung zu, weil sich im Verlauf der Organentwicklung sowohl an der Leber (Stöcker *et al.*, 1964, 1965) und Niere (Litvak und Baserga, 1964; Stöcker und Heine, 1965) wie auch am Herzen (Rumyantsev, 1963; Klinge und Stöcker, 1968) autoradiographisch hat nachweisen lassen, daß das Verhältnis DNS-synthetisierender und sich teilender Kerne konstant bleibt. Allerdings können für pathologische Verhältnisse (Müller, 1966) endomitotische Polyploidisierungen im Sinne von Geitler (1953) nicht völlig ausgeschlossen werden (vgl. Biesele *et al.*, 1942; Swartz, 1956; Naora, 1957). Sie fallen jedoch zumindest quantitativ nicht ins Gewicht (vgl. Altmann *et al.*, 1966). Offen bleiben muß, wie hoch der Anteil an Großkernen ist, der nach anaphasischer Rekonstitution (vgl. Tschermak-Woess, 1971) durch eine spätere Fusion der Tochterkerne zustande kommt; Pfuhl (1939) hat diesen Weg besonders betont. Es handelt sich aber auch hierbei prinzipiell um eine postmitotische Erscheinung. Wir glauben also, die altersabhängigen Varianten des Kernmusters normaler menschlicher Lebern zurückführen zu dürfen auf Funktionsänderungen einerseits, wobei Inaktivitäts-schrumpfungen im Vordergrund zu stehen scheinen, und andererseits auf postmitotische Ploidisierungen, zu deren Lasten vornehmlich die Zunahme von Großkernen geht.

B. Verfettungen und Fettsirrhosen

1. Ergebnisse

a) *Diabetes* (vgl. Abb. 2, Tabelle 2, 6). Die Kernflächenklassen der Diabetiker-Leber zeigen wiederum die meisten Kerne in der Regelklasse K 1. Der Prozentanteil bewegt sich zwischen 53,76 und 58,24, im Durchschnitt 56,34%. Die K 1 enthält demnach im Schnitt 8,72 Prozentpunkte weniger als die K 1 der normalen Leber, also 13,4% weniger Kerne. Bemerkenswert ist, daß man eine erhebliche Zunahme der kleineren Kerne nachweisen kann. In der K' liegen 24,2 bis 32,64%, im Durchschnitt 27,34%, das sind im Mittel 7,82 Prozentpunkte mehr oder 40,06% mehr Kerne als in der K' der normalen Leber. Auch in der K'' der diabetischen Leber sind durchgehend wesentlich mehr Kerne vorhanden als bei normalen Lebern aller Dezennien. Die größeren Kerne der K 2 sind mit 6,94 bis 17,02% vertreten, im Durchschnitt 12,41%. Das sind 1,97 Prozentpunkte weniger als beim Durchschnitt der normalen, also -13,7%. In der K 3 finden wir im Durchschnitt etwa $2\frac{1}{2}$ mal mehr Kerne als bei normalen Lebern. Bei den beiden grobtropfigen Verfettungsformen schließlich tritt noch eine K 4 mit besonders großen Kernen auf. Zusammenfassend sieht man, daß gegenüber den Normallebern der Anteil der kleinen Kerne zugenommen, der Anteil der großen Kerne abgenommen hat, daß jedoch größere Kerne als unter physiologischen Bedingungen auftreten.

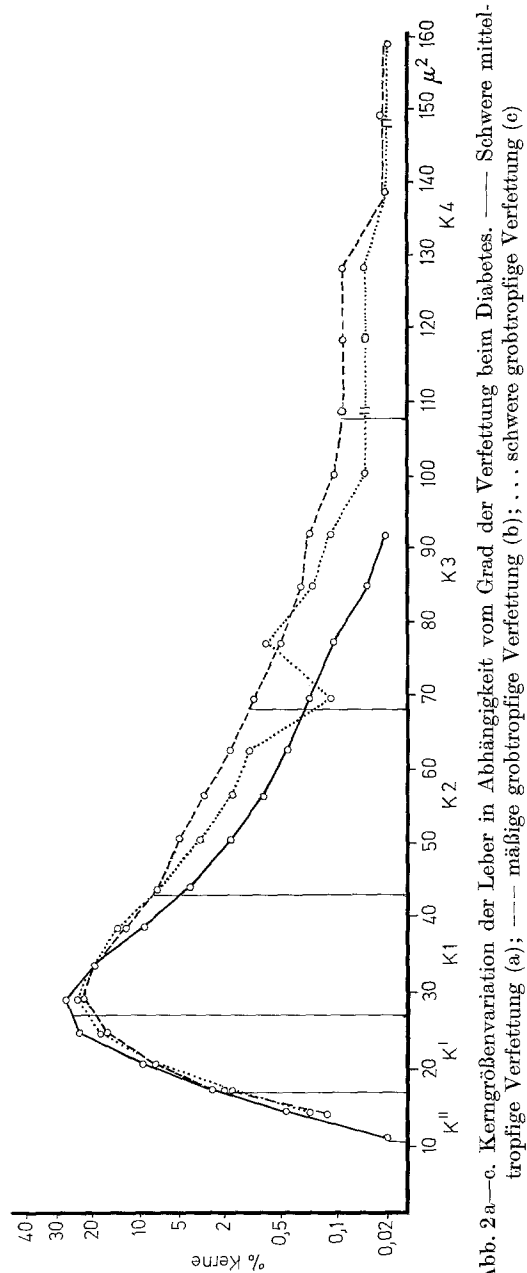


Abb. 2a—c. Kerngrößenvariation der Leber in Abhängigkeit vom Grad der Verfettung beim Diabetes. ——— Schwere mitteltropfige Verfettung (a); ---- mäßige grobtropfige Verfettung (b); ... schwere grobtropfige Verfettung (c)

b) *Alkohol* (vgl. Abb. 3, Tabellen 3, 7). Bei den Kernflächenklassen in der alkoholischen Fettleber ist die Regelkernklasse K 1 stärker als bei der diabetischen Verfettung, jedoch ausnahmslos geringer als in den normalen Lebern. Sie umfaßt 56,34% bis 62,66% der Kerne. Wiederum findet man mehr Klein-Kerne als in der Normalleber insbesondere in der Klasse K', wenn auch geringfügig weniger als bei

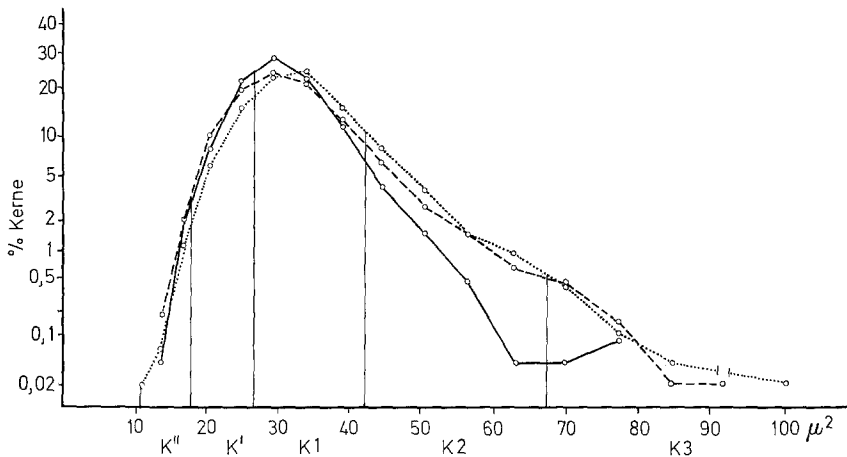


Abb. 3a—c. Kerngrößenvariation der Leber in Abhängigkeit vom Grad der Verfettung bei Alkoholismus. — Schwere mitteltropfige Verfettung (a); --- mäßige grobtropfige Verfettung (b); ... schwere grobtropfige Verfettung (c)

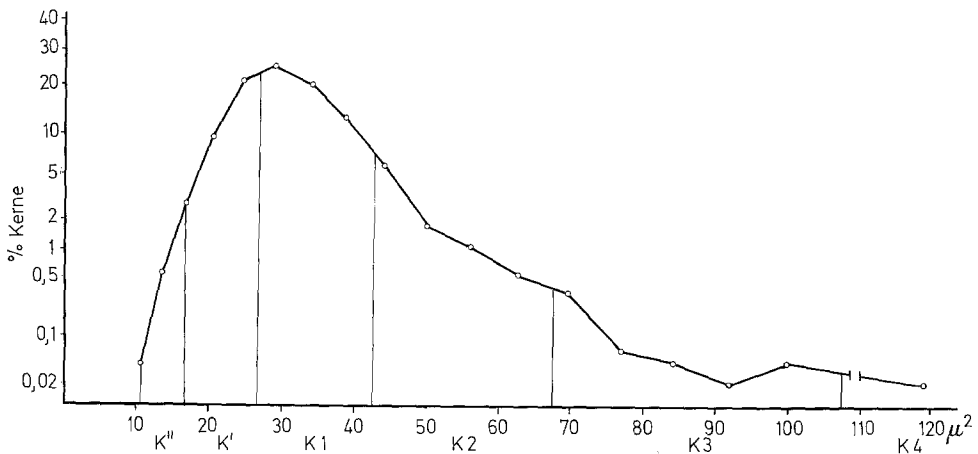


Abb. 4. Kerngrößenvariation der Leber in Abhängigkeit vom Grad der Verfettung bei Fett-Cirrhose

den diabetischen Lebern. Im Mittel sehen wir gegenüber normalen Lebern eine Zunahme um rund 38%. Bei den größeren Kernen der K 2 ist eine absolute und relative Verminderung gegenüber diabetischen Fettlebern und normalen Lebern erkennbar. Die Klasse enthält im Durchschnitt 3,89 Prozentpunkte weniger Kerne, das sind über 25%, als die K 2 der normalen Leber. Auch die K 3 ist schwächer besetzt als die der Diabetes-Leber. Kerne der Größenordnung einer K 4 kommen bei der alkoholischen Fettleber nicht vor.

c) *Fetteirrhosen* (vgl. Abb. 4, Tabellen 4, 8). Bei den Fetteirrhosen treten Unterschiede zur alkoholischen und diabetischen Fettleber in den Kernflächenklassen deutlich zutage. In der Klasse K'', die die kleinsten Kerne umfaßt, findet man fast doppelt so viele Kerne wie im Durchschnitt der alkoholischen Fettlebern und noch deutlich mehr als im Durchschnitt der diabetischen Fettlebern. Der Anteil der kleinen Kerne der K' entspricht etwa dem der übrigen verfetteten Lebern, liegt jedoch bei der Fetteirrhose ein wenig höher als beim Durchschnitt der verfetteten Lebern. Die Regelkernklasse K 1 entspricht etwa der von K 1 der diabetischen Leber, liegt jedoch unter der alkoholischen Fettleber. Der Anteil größerer Kerne aus der K 2 liegt deutlich unter den Werten der grobtropfigen Verfettung bei Alkohol und Diabetes, ein wenig höher als bei schweren mitteltropfigen Verfettungen. Ähnliches gilt für die größeren Kerne der K 3. Eine geringe Menge sehr großer Kerne in der Klasse K 4 ist zu vermerken.

2. Erörterung

Die verfetteten Lebern wurden ausschließlich nach Anamnese, Grad der Verfettung und Umfang der Tropfengröße innerhalb der einzelnen Epithelien ausgewählt und gruppiert. Die Auswertung ergibt in jedem Fall gegenüber der Norm eine meist beträchtliche Kurvenverbreiterung nach rechts, entsprechend dem vermehrten Vorkommen großkerniger Leberzellen. Ein genauerer Vergleich mit dem Normalbefund wird jedoch erst dann möglich, wenn man die Kurven pathologisch verfetteter Lebern nachträglich darauf untersucht, welcher Altersgruppe die betreffenden Patienten zugehören (Abb. 5—7). Dabei zeigt sich, daß die überwiegende Zahl diabetischer Fettlebern (Abb. 5) in unserem Untersuchungsgut aus dem 6. Dezennium stammen, während schwere alkoholische Verfettungen (Abb. 6) — mit breiterer Streuung — vornehmlich das 4. Jahrzehnt betreffen, eine weitere, schwächere Häufung alkoholischer Fettlebern wird für das 6. Lebensdezennium sichtbar. Die Fetteirrhosen (Abb. 7) dagegen sind vor allem im 5. und 6. Jahrzehnt vertreten.

Beiläufig ergeben sich aus diesem, unter ganz anderen Gesichtspunkten zusammengestellten Material Bestätigungen älterer Untersuchungen: Jugendliche Diabetiker neigen kaum zu schweren Leberverfettungen (Kalk, 1959; Creutzfeldt, 1969), denn auch nur mäßige diabetische Steatosen kommen in unserem Material, selbst im 5. Jahrzehnt, erst in ca. 10% der Fälle vor, schwerere Formen machen in diesem Abschnitt kaum 5% aus. Zum anderen sind am Zustandekommen von Fetteirrhosen diabetische Steatosen kaum beteiligt (vgl. Robbers *et al.*, 1968; Creutzfeldt, 1969; Thaler, 1962), da diese Cirrhoseform ihr Maximum bereits im 5. Dezennium erreicht. Sie leiten sich also mit Sicherheit wesentlich aus der alkoholischen Fettleber her, die schon im 4. Lebensjahrzehnt am häufigsten anzutreffen ist. Damit stimmt gut überein, daß nach allgemeiner Erfahrung die Entwicklung einer alkoholischen Cirrhose etwa 10—15 Jahre in Anspruch nimmt (vgl. Altmann, 1961).

Vergleicht man nun die Kernwerte der diabetischen Fettleber mit denen normaler Lebern im 6. Jahrzehnt, so ergibt sich, daß bei schwerer mitteltropfiger Verfettung das Häufigkeitsmaximum von kleineren ($29,03 \mu^2$) Kernen gebildet wird (Norm: $38,81 \mu^2$). Entsprechend fällt K 1 mit 57% geringer aus als in der Normalleber (64%). Darüber hinaus ähneln sich die Normkurve und die bei mitteltropfiger Steatose jedoch weitgehend. Demgegenüber weisen sowohl die mäßige

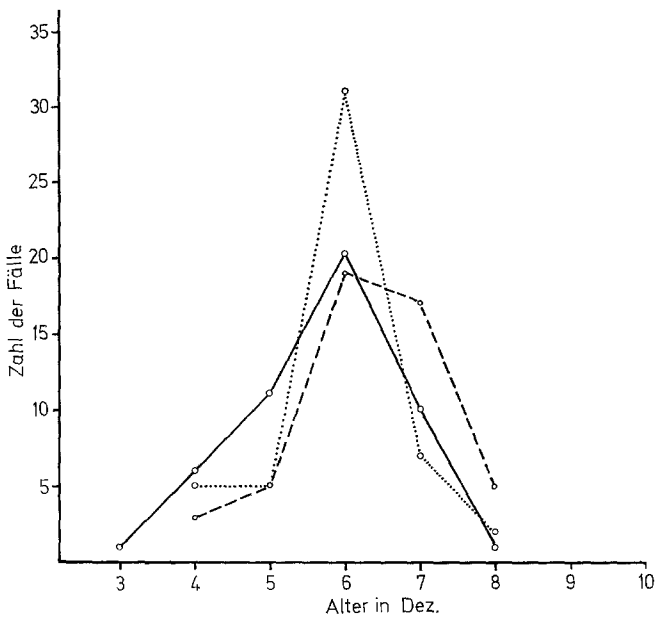


Abb. 5. Altersverteilung der untersuchten Lebern beim Diabetes. — Schwere mitteltropfige Verfettung; --- mäßige grobtropfige Verfettung; ... schwere grobtropfige Verfettung

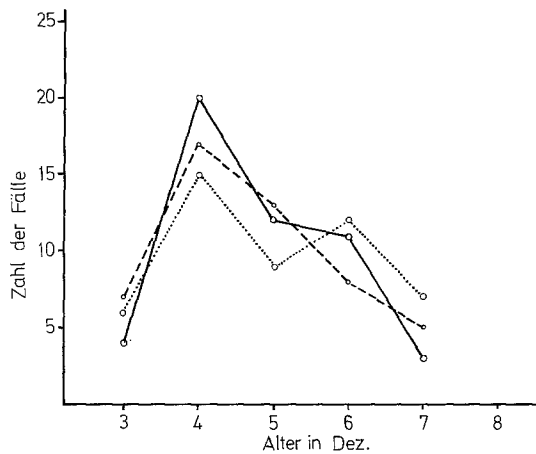


Abb. 6. Altersverteilung der untersuchten Lebern bei Alkoholismus. — Schwere mitteltropfige Verfettung; --- mäßige grobtropfige Verfettung; ... schwere grobtropfige Verfettung

wie die schwere grobtropfige Steatose beim Diabetiker beträchtlich — bis zu $160 \mu^2$ — gegenüber dem Normalbefund vergrößerte Kerne auf. Ihre Fläche liegt in immerhin 0,4% bei mäßigen, in 0,16% bei schweren Formen über dem Maximum des in der gesunden Leber 60-Jähriger überhaupt vorkommenden. Es handelt sich hier um das neuauftretende Kollektiv K 4. Die einzelnen Prozent-

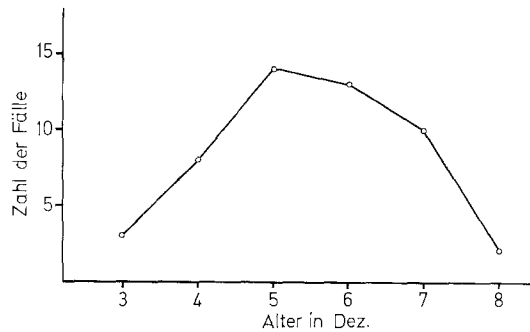


Abb. 7. Altersverteilung der untersuchten Lebern bei Fett-Cirrhose

werte fallen, abgesehen von den Extremwerten bei $140 \mu^2$, bei schwerer grobtropfiger Verfettung in der Regel etwas niedriger aus als bei der mäßigen grobtropfigen Steatose, im Prinzip jedoch gleichen sich die Kurvenverläufe der grobtropfig verfetteten Diabetiker-Lebern. Die Feststellung von Eger und Eichholtz (1966), daß der Schweregrad der Verfettung keinen Einfluß auf die Kerngrößen ausübt, kann aus unseren Ergebnissen also nur für die grobtropfigen Formen bestätigt werden. Vergleicht man jedoch zwischen grob- und mitteltropfiger Verfettung, so ergeben sich eindeutige Unterschiede, die einen Einfluß der Tropfengröße innerhalb der Einzelzellen auf den Kernumfang klar belegen: Mit mitteltropfiger Verfettung gehen nur geringe Veränderungen des Karyogramms einher, selbst dann, wenn die überwiegende Zahl der Epithelien beteiligt ist. Die Kernklassen allerdings verschieben sich auch hier deutlich gegenüber der Norm. Mit der grobtropfigen Verfettung jedoch ist schon dann eine ausgeprägte Großkernbildung verbunden, wenn nur die Hälfte der Zellen betroffen ist. Das weist darauf hin, daß der Verfettungsgrad nur einen, für sich allein unvollständigen Parameter für das Ausmaß einer Epithelalteration liefert.

Unzweifelhaft ist die Parenchymläsion beim chronischen Alkoholismus für das Organ als Ganzes gewichtiger als beim Diabetiker, was schon aus der Tendenz der Alkoholleber zum cirrhotischen Umbau hervorgeht. Daher ist das Verhalten der Kerne hier von besonderem Interesse. Es zeigt sich, daß die mitteltropfige alkoholbedingte Verfettung — als angenäherte Vergleichskurve muß die der Normalleber im 4. Dezennium gelten — wiederum das Kernmuster verhältnismäßig wenig zu beeinflussen scheint. Man sieht indessen, daß eine deutliche Linksverschiebung eingetreten ist mit einer Zunahme des Prozentanteiles der Klassen K'' und K' und der Abnahme der Regelklasse K 1 und der nachfolgenden Klassen. Die Klasse K' umfaßt fast doppelt so viele Kerne wie die entsprechende der normalen Leber des 4. Dezenniums. Überdies ist für beide grobtropfigen Steatose-Formen auch beim Alkoholismus eine deutliche Kernvergrößerung zu verzeichnen, wobei sich — übereinstimmend mit den Kernbefunden beim Diabetes — keine nennenswerte Abhängigkeit vom Umfang der Organverfettung darstellt. In dieser Hinsicht verhalten sich die Kernflächenkurven diabetischer und alkoholischer Fettlebern also ähnlich, und es scheint zunächst, daß die jeweilige Ätiologie der Verfettung ohne Belang für die Umgestaltung des Kernmusters ist. Jedoch fällt bei

genauer Betrachtung auf, daß der maximalen Kernvergrößerung von ca. $80 \mu^2$ auf $100 \mu^2$ bei alkoholischer Steatose eine Flächenzunahme von etwa 90 auf $160 \mu^2$ in der diabetischen Fettleber gegenübersteht. Mit anderen Worten, der Flächenwert der größten Kerne überschreitet die Norm beim Diabetes um gut 50%, beim Alkoholismus nur um etwa 25%.

Das Ergebnis scheint also zunächst merkwürdigerweise darauf hinzudeuten, daß der klinisch wie der pathologisch-anatomisch gewichtigere Verfettungstyp das Karyogramm weniger nachhaltig beeinflußt als der folgenärmere. Einer der Gründe dafür ist zweifellos die zuvor dargelegte Tendenz der Altersleber zu stärkerer Großkernbildung. Sie muß sich bei dem im Mittel um 2 Dezennien älteren Diabetikern zwangsläufig in einer verglichen mit den chronischen Alkoholikern deutlichen Rechtsverschiebung der Kerngrößenkurven äußern (vgl. Abb. 1). Hinzu kommt jedoch, daß die ausgeprägte grobtropfige Verfettung an sich über die Altersnorm hinausgehende Störung der Karyokinese nach sich zieht, die in erster Linie auf mechanische Momente zurückgehen dürfte: denn in Zellen, deren Cytoplasma im wesentlichen durch Fetttropfen eingenommen wird, bleibt die Entfaltung eines regelhaft gestalteten achromatischen Apparates kaum mehr Raum. Sichere morphogenetische Faktoren der Großkernhäufung in diabetischen Lebern sind also Mitosealterationen sowohl infolge altersbedingter Reduktion der Teilungsfähigkeit überhaupt, als auch aufgrund einer Behinderung der Teilungsspindel durch Fetttropfen. Demgegenüber hat offensichtlich die Ätiologie der Leberverfettung für die Gestaltung des jeweiligen pathologischen Karyogramms erst zweitrangige Bedeutung. Das zeigt insbesondere der Vergleich zu den Verhältnissen bei der alkoholischen Fettleber. Das Karyogramm wird hier zunächst durch eine nur mäßige Rechtsverschiebung gekennzeichnet, ist damit freilich nicht erschöpfend beschrieben (s. unten). Der an sich naheliegende Schluß, man habe es hier mit dem Ausdruck einer vergleichsweise leichteren Schädigung zu tun, ist durch die Umbautendenz alkoholischer Fettlebern leicht zu widerlegen. Sicher ist vielmehr, daß die Zahl untergehender Leberepithelien, die sich als Koagulationsnekrosen wie als Cytolysen mit leukocytärem und histocytärem Abbau manifestieren, eindeutig erhöht ist. Allerdings kann diese Nekrose rate nicht genau festgelegt werden, zumal sie von Fall zu Fall wechselt. Jedenfalls aber wären wegen der gesteigerten Zelluntergänge über die physiologische Zellmauserung hinaus noch reparative Mitosen zu erwarten. Die Kern- und Cytoplasmateilungen müßten, wie generell während der Alteration eines parenchymatösen Organs (vgl. Wilson und Leduc, 1948, 1950; Altmann, 1966; Klinge, 1973), in großer Zahl Störungen ihres Ablaufs erleiden. Dafür kann im Falle des chronischen Alkoholismus zum einen die allgemeine Stoffwechselstörung verantwortlich gemacht werden, deren Ausdruck die Organverfettung ist, zum anderen aber die Verfettung selbst. Wenn in unserem Material dennoch nur eine begrenzte Zunahme von Großkernen beobachtet wird, so kann dies nicht allein auf das durchschnittlich jüngere Lebensalter — 4. Jahrzehnt — der Patienten zurückgehen. Es zeigt vielmehr an, daß die vermutete Mitosehäufung in der Alkoholleber offenbar ausbleibt, daß Teilungsprozesse und selbst ihre Vorstufen, die DNS-Synthesen weitgehend unterdrückt werden. Damit scheint der Übergang alkoholischer Fettlebern in die Cirrhose als zwangsläufige Folge nicht nur cytoplasmatischer, sondern zusätzlich auch nukleärer Alterationen in einem neuen Licht. Das gegenüber den

Verhältnissen in diabetischen Fettlebern eher ausgewogene Karyogramm der Leber bei chronischem Alkoholismus dürfte also paradoxerweise den Ausdruck einer besonders intensiv reparationsfeindlichen Stoffwechselschädigung darstellen. Damit steht der morphologische Befund regenerationsarmer Lebercirrhosen bei kontinuierlich trinkenden Alkoholikern gut in Einklang.

Einen neuen Aspekt und zusätzlichen Aufschluß gewinnt man, wenn man die Umbildung der Kernflächenklassen im Zuge der Verfettung in die Erörterung miteinbezieht. Dann wird überraschend deutlich, daß große Kerne in der Leber sowohl des Diabetikers wie des Alkoholikers zwar deutlich größer werden, daß sie sich aber nicht vermehren. Denn in den grobtropfig verfetteten Lebern geht die Zunahme von K 3 und, beim Diabetiker, die Neubildung von K 4 offensichtlich auf Kosten von K 2. Weit stärker fällt zahlenmäßig der allein aus dem Kurvenverlauf nicht sogleich ablesbare Umstand ins Gewicht, daß bei allen Verfettungstypen und -formen, also auch bei schwerer mitteltropfiger Verfettung, kleine und kleinste Kerne (K' und K'') auf Kosten im wesentlichen von Kernen der Regelklasse K 1 zunehmen: K' wächst in der Alkoholleber von normal ca. 15% auf etwa 30% an, K'' von 0,2% auf annähernd 2,0%. Dem entspricht die Prozenzterhöhung von K'' beim Diabetes von 0,3% auf fast 3,0%, während K' eher noch deutlicher als in der Alkoholleber von 10,5% in der Norm auf im Mittel 27% wächst. Insgesamt geht die Häufung von kleinen Kernen in der diabetischen und alkoholischen Fettleber also vom 2—3 fachen in K' bis zum Zehnfachen der Norm in K''.

Die Erklärung für die kräftige Zunahme der kleinen Kerne unterhalb der Regelklasse kann sicher nicht auf die ähnlichen Verhältnisse in der alternden Normalleber zurückgreifen und die Lösung des Problems in einer zunehmenden, mit dem Schädigungsgrad zunehmenden funktionellen Inaktivität der Kerne suchen. Weit eher trifft zu, was für den Laufmuskel (Ross und Kutschera-Oechsner, 1971) und für den Herzmuskel der Ratte (Ross, 1967) bereits ermittelt und gut belegt ist: Hier führt eine starke akute Belastung in kürzester Zeit, etwa innerhalb von 2 Tagen, zu einer deutlichen Vermehrung großer Kerne — ein Phänomen, das eine durch die Leistungssteigerung angeregte funktionelle Kernschwellung anzeigen dürfte. Dagegen gibt die stetige Dauerbelastung auf vergleichsweise hohem Niveau immer zu einer Anreicherung gerade der kleinen und kleinsten Kerne Anlaß. Dieses zunächst paradox erscheinende Ergebnis spricht am ehesten dafür, daß es unter der anhaltenden Leistungsforderung zu einer Aufteilung von Kernen aus Gründen der Adaptation an den erhöhten zellulären Stoffwechsel kommt. Es scheint also, daß man es mit Reaktionsamitosen, also mit Kernaufteilungen aus funktionellen Gründen, zu tun hat. Die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit, daß Gleichartiges auch für die alkoholische und diabetische Fettleber zutrifft, scheint uns nicht von der Hand zu weisen, wobei solche Reaktionsamitosen sich aus dem in K 1 enthaltenen Kollektiv tetraploider Kerne rekrutieren sollte. Ob solche Reaktionsamitosen in der Fettleber die Zellen als Ganzes betreffen und jeweils zu zwei kleinkernigen Zellen führen, oder ob sie, was wir für wahrscheinlicher halten, lediglich die Zahl doppelkerniger Elemente vermehren, läßt sich aufgrund der von uns gewählten Untersuchungsmethode nicht entscheiden. Jedenfalls stellen die kleinen Kerne diesseits

der Regelklasse nicht nur zahlenmäßig, sondern auch qualitativ und theoretisch das größere Problem als das gut überschaubare Großkernkollektiv.

Eher noch unsicherer ist das Karyogramm bei der Fetteirrhose zu deuten. Nicht nur, daß hier der Altersgipfel als Bezugspunkt weniger gut definiert ist und das Karyogramm des 5. Dezennium nur näherungsweise vergleichend herangezogen werden kann, auch das Schädigungsausmaß und damit seine Rückwirkungen auf das organspezifische Kernmuster sind für den Einzelfall nur schlecht zu beurteilen. Summarisch läßt sich im Vergleich zum Karyogramm der Leber im 5. Dezennium wie bei alkoholischer Verfettung feststellen, daß wiederum große Kerne größer, hier sogar recht deutlich größer werden, da sich ein kleines Kollektiv von K 4-Kernen ausgebildet, daß aber eine zahlenmäßige Zunahme nur bei den kleinen Kernen erfolgt, jetzt auf Kosten von K 1 und, bis zu einem gewissen Grade, auch von K 2. An alledem dürfte der cirrhotische Umbau an sich und die damit einhergehende verschlechterte Stoffwechselsituation entscheidenden Anteil haben. Sie führt auf der einen Seite zum pathologischen Kernödem, induziert auf der anderen Seite aber infolge ungünstiger Sauerstoffversorgung vermehrte Kernaufteilungen. Dabei bleibt angesichts der vielfältigen, eigenständigen Schädigungsmöglichkeiten, die in der Cirrhose selbst begründet sind, unerheblich, ob wir es in all unseren Fällen mit alkoholischen Fetteirrhosen oder lediglich mit sekundär verfetteten Cirrhosen zu tun haben: Das Karyogramm dürfte auch hier weit eher von der jeweiligen metabolischen Situation des Organs als von der Ätiologie des Organumbaus beeinflußt werden. Diese Überlegung läßt vermuten, daß extrem große Kerne, wie sie in der Diabetikerleber vorkommen, bei den Cirrhosen nur deshalb fehlen, weil dekompensierte Formen von der Untersuchung ausgeschlossen waren. Es mag überdies darauf beruhen, daß in zahlreichen Fetteirrhosen vergleichsweise weniger Epithelien ausgesprochen grobtropfig verfettet sind als bei schweren Formen des Diabetes und Alkoholismus. Denn aus diesen beiden Untersuchungsreihen geht hervor, daß vornehmlich die intracytoplasmatische grobe Fetttropfenbildung wesentliche Alterationen des Karyogramms gegenüber der Altersnorm bedingt, und daß die Pathogenese dieser Verfettung erst in zweiter Linie Einfluß auf das organspezifische Kernmuster nimmt. — In allen Fällen bleibt bemerkenswert, daß ähnlich wie bei der Kurvenbetrachtung auch im histologischen Präparat allein die Kernvergrößerung der lädierten und der alternen Leber ins Auge springt, während die quantitativ beträchtliche Zunahme der Kleinkerne erst bei eigens darauf gerichteter Betrachtung deutlich wird.

Literatur

- Altmann, H.-W.: Entstehung und Abgrenzung der Lebercirrhosen. *Gastroenterologia* (Basel) **95**, Suppl., 7—29 (1961)
- Altmann, H.-W.: Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **50**, 15—51 (1966)
- Altmann, H.-W., Loeschke, K., Schenk, K.: Über das Karyogramm der menschlichen Leber unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **341**, 85—101 (1966)
- Andrew, W., Brown, H. M., Johnson, J. B.: Senile changes in the liver of mouse and man, with special references to the similarity of the nuclear alterations. *Amer. J. Anat.* **72**, 199—221 (1943)

- Ashworth, C. T., Reid, H. C.: Intralobular regeneration of liver cells in man. *Amer. J. Path.* **23**, 269—281 (1947)
- Bieseke, J. J., Poyner, H., Painter, T. S.: Nuclear phenomena in mouse cancers. *Univ. Texas Publ. Nr. 4243*, 1—68 (1942)
- Bucher, O.: Das Karyogramm („Kernbild“) als Ausdruck der Zellaktivität. *Anat. Anz.* **105**, 119—129 (1958)
- Carr, R. D., Smith, M. J., Keil, P. G.: The liver in the aging process. *Arch. Path.* **70**, 1—4 (1960)
- Clara, M.: Untersuchungen an der menschlichen Leber. II. Teil. Über die Kerngrößen in den Leberzellen. Zugleich über Amitose und das Wachstum der „Stabilen Elemente“. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **22**, 145—219 (1930)
- Creutzfeldt, W.: Zur Frage des hepatogenen Diabetes (Naunyns „Leberdiabetes“). *Aktuelle Hepatologie*, S. 48—50. Stuttgart: G. Thieme 1969
- Eger, W., Eichholtz, W.: Über die Differentialdiagnose der Fettleber im Leberpunktat an Hand karyometrischer Messungen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **112**, 385—389 (1969)
- Geitler, L.: Endomitose und endomitotische Polyploidisierung. *Protoplasmatologia VI/C*. Wien-New York: Springer 1953
- Hillemanns, H. G., Prestel, E.: Karyometrie mit dem Teilchengrößenanalysator (TGZ) am Beispiel des Cervixadenoms und seiner Vorstufen. *Z. Krebsforsch.* **71**, 316—319 (1968)
- Hiller, G.: Theoretische und methodische Grundlagen der Kernmessung. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **72**, 317—343 (1965)
- Jakobj, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens. *Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **106**, 124—192 (1925)
- Jakobj, W.: Die Zellkerngröße beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Zytologie. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **38**, 161—240 (1935)
- Kalk, H.: Über die Beziehung zwischen Fettleber und Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 1898—1901 (1959)
- Klinge, O.: Proliferation und Regeneration am Myocard. Lichtmikroskopische und autoradiographische Untersuchungen am unversehrten und infarzierten Herzmuskel erwachsener Ratten. *Z. Zellforsch.* **80**, 488—517 (1967)
- Klinge, O.: Karyokinese und Kernmuster im Herzmuskel wachsender Ratten. *Virchows Arch. Abt. B* **6**, 208—219 (1970)
- Klinge, O.: Kernveränderungen und Kernteilungsstörungen der Altersleber. *Gerontologia (Basel)* **19**, 314—329 (1973)
- Klinge, O., Stöcker, E.: Die DNS-Synthese im Rattenherzen als Funktion des Lebensalters. *Experientia (Basel)* **27**, 167—168 (1968)
- Leuchtenberger, C., Leuchtenberger, R., Davis, A. M.: A microphotometric study of desoxyribose nucleic acid contents in cells of normal and malignant human tissues. *Amer. J. Path.* **30**, 65—85 (1954)
- Leuchtenberger, C., Leuchtenberger, R., Vendrely, C., Vendrely, R.: The quantitative estimation of desoxyribose nucleic acid (DNA) in individual isolated animal nuclei by the Caspersson ultraviolet method. *Exp. Cell Res.* **3**, 240—244 (1952)
- Leuchtenberger, C., Vendrely, R., Vendrely, C.: A comparison of the content of desoxyribose nucleic acid (DNA) in isolated animal nuclei by cytochemical and chemical methods. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **37**, 33—38 (1951)
- Litvak, R. M., Baserga, R.: An autoradiographic study on the uptake of ³H-Thymidine of kidney cells of mice at different ages. *Exp. Cell Res.* **33**, 540—552 (1964)
- Müller, H. A.: Die Chromozentren in den Leberzellkernen der Maus unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **47**, 144—185 (1966)
- Naora, H.: Microspectrophotometry of cell nuclei staining with the Feulgen reaction. IV. Formations of the tetraploid nuclei in rat liver cells during postnatal growth. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 949—975 (1957)
- Pfuhl, W.: Die mitotischen Teilungen der Leberzellen in Zusammenhang mit den allg. Fragen über Mitose und Amitose. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **109**, 99—133 (1939)
- Post, J., Hoffman, J.: Changes in the replication times and patterns of the liver cell during the life of the rat. *Exp. Cell Res.* **36**, 111—123 (1964)

- Robbers, H., Strohfeldt, P., Krüger, C.: Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen Fettleber. Untersuchungen an 171 Diabetikern und 100 Patienten mit Alkoholabusus. Dtsch. med. Wschr. **93**, 112—113 (1968)
- Rondez, R.: Zur Vermehrung von Kernvolumina und DNS-Gehalt bei chronischer, toxisch-bedingter Leberzellschädigung. Path. et Microbiol. (Basel) **27**, 429—435 (1964)
- Ross, W.: Karyometrische Untersuchungen normaler und durch Lauftraining hypertrophierter Herzmuskel von Ratten. Beitr. path. Anat. **135**, 183—212 (1967)
- Ross, W., Kutschera-Oechsner, C.: Kernkollektive und das Problem der Kernklassen. Eine theoretische Studie, dargestellt am Beispiel des Laufmuskels der Ratte. Virchows Arch., Abt. B **7**, 205—218 (1971)
- Rumyantsev, P. P.: A morphological and autoradiographical study of the peculiarities of differentiation rate, DNA-synthesis and nuclear division in the embryonal and postnatal histogenesis of cardiac muscles of white rats. Folia histochem. cytochem. **1**, 463—471 (1963)
- Stöcker, E., Heine, W. D.: Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter normalen und pathologischen Bedingungen. Autoradiographische Untersuchungen mit ³H-Thymin der Ratte. Beitr. path. Anat. **131**, 410—434 (1965)
- Stöcker, E., Teubner, E., Rosenbusch, G.: Die DNS-Synthese als Funktion des Alters in Leber und Niere der Ratte. Verh. dtsch. Ges. Path. **48**, 295—299 (1964)
- Swartz, F. J.: The development in the human liver of multiple desoxyribose nucleic acid (DNA) classes and their relationship to the age of the individual. Chromosoma (Berl.) **8**, 53—72 (1956)
- Thaler, H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische Bedeutung zur Lebercirrhose. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 180—210 (1962)
- Tschermak-Woess, E.: Endomitose. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie II/2, 1, S. 569—625. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Wermel, E. M., Ignatjewa, Z. P.: Studien über die Zellengröße und Zellenwachstum. III. Mitteilung. Über die Veränderungen der Kerngröße bei Vergiftungen. Z. Zellforsch. **17**, 476—517 (1933)
- Wermel, E. M., Ignatjewa, Z. P.: Studien über die Zellengröße und Zellenwachstum. VI. Mitteilung. Weitere Beobachtungen über den Einfluß der Gifte auf die Kerngröße der Leberzellen. Z. Zellforsch. **20**, 43—53 (1934)
- Wilson, J. W., Leduc, E. H.: The occurrence and formation of binucleate and multinucleate cells and polyploid nuclei in the mouse liver. Amer. J. Anat. **82**, 353—391 (1948)
- Wilson, J. W., Leduc, E. H.: Abnormal mitosis in the mouse liver. Amer. J. Anat. **86**, 51—73 (1950)
- Zeiss, C.: Teilchengrößenanalysator, TGZ 3, Gebrauchsanweisung Nr 34-901-s

Prof. Dr. O. Klinge
Prof. Dr. W. Ross
Pathologisches Institut der Universität
D-8700 Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
Bundesrepublik Deutschland