

Die Ultrastruktur der Leberschädigung bei der chronischen Vinylchlorid-Intoxikation

P.-J. Schattenberg¹, V. Totović¹, P. Gedigk¹ und H.J. Marsteller²

¹ Pathologisches Institut der Universität Bonn, Postfach 2120, D-5300 Bonn,
Bundesrepublik Deutschland

² Medizinische Klinik der Universität Bonn, D-5300 Bonn, Bundesrepublik Deutschland

Ultrastructure of Liver Damage in Chronic Vinyl Chloride Intoxication

Summary. Liver biopsies taken from 15 workers at a PVC-producing factory were examined by electron microscopy. The hepatocytes showed focal hydroptic swelling, disseminated toxic steatosis, peculiar para-crystalline inclusions in enlarged mitochondria, focal cytoplasmic degradations, and occasional single cell necroses. These regressive changes were more prominent in cases with a shorter interval of non-exposure prior to the biopsy. Further, a focal compensatory hyperplasia of the smooth endoplasmatic reticulum was found.

With increase of the non-exposure time interval, a regression of the degree of steatosis as well as an age-independent excessive lipofuscin deposition was seen in the hepatocytes. Apparently, these are sequelae of increased autophagia of lipids and increased lipid oxidation by the vinylchloride.

In the sinusoids, activation, enlargement and proliferation of Kupffer cells was noted. The tendency of these cells to proliferate is apparently caused by the cancerogenic stimulation by vinylchloride. The prominent hyperplasia of lipocytes is probably connected with the deposition of collagen and the peculiar perisinusoidal fibrosis.

Key words: Human liver — Vinyl chloride intoxication — Ultrastructure.

Zusammenfassung. Leberbiopsien von 15 Arbeitern eines PVC-herstellenden Betriebes wurden elektronenmikroskopisch untersucht. In den Hepatocyten fanden sich eine herdförmige hydropische Schwellung, eine disseminierte toxische Verfettung, eigentümliche parakristalline Einschlüsse in vergrößerten Mitochondrien, umschriebene Cytoplasmauntergänge sowie gelegentlich Einzelzellnekrosen. Diese regressiven Veränderungen waren umso stärker ausgeprägt, je kürzer die expositionsfreie Zeit vor der Biopsie war. Weiterhin zeigte sich eine adaptive herdförmige Hyperplasie des glatten endoplasmatischen Reticulums.

Mit der Verlängerung der expositionsfreien Zeit und der damit einhergehenden Rückbildung der Verfettung traten vom Lebensalter unabhängige umfangreiche Lipofuszinablagerungen in den Hepatocyten auf. Sie sind offenbar Folgen einer gesteigerten Autophagie von Fettstoffen und einer verstärkten Lipidperoxidation durch Vinylchlorid.

Im Bereich der Sinusoide war eine Aktivierung, Vergrößerung und Proliferation der Kupfferschen Sternzellen nachweisbar. Die Proliferationstendenz der Kupfferschen Sternzellen wird offenbar durch die cancerogene Stimulation des Vinylchlorids verursacht. Die deutliche Vermehrung der Lipocyten dürfte mit der Neubildung von Kollagen und der eigentümlichen perisinusoidalen Fibrose im Zusammenhang stehen.

Einleitung

Die chronische Vinylchlorid-Intoxikation des Menschen ist eine polysystemische Krankheit. Ihre wesentlichen Komponenten sind: die Leberschädigung, die Splenomegalie mit Banti-Syndrom, die Akroosteolyse, das Raynaudsche Syndrom, die Thrombocytopenie und fakultative sklerodermieähnliche Veränderungen (Marsteller et al., 1973, 1975; Gedigk et al., 1975, 1976). Für den Krankheitsverlauf und das Schicksal des Patienten ist das Ausmaß des Leberschadens bestim mend. Im Vordergrund der Leberschädigung stehen die Veränderungen der Hepatocyten und der perisinusoidalen Zellen sowie deren Folgen, wie die zur portalen Hypertension führende Fibrose und das Entstehen von Angiosarkomen (Thomas et al., 1975; Gedigk et al., 1975; Zimmermann u. Eck, 1975; Smith et al., 1976).

Bei dieser Sachlage war es angezeigt, die bisher vorliegenden makroskopischen und mikroskopischen Beobachtungen an der Leber von Patienten mit einer chronischen VC-Intoxikation durch elektronenmikroskopische Untersuchungen zu ergänzen, zumal die Ultrastruktur des Leberschadens bei der Vinylchlorid-Krankheit bisher beim Menschen nicht untersucht worden ist. Wir haben daher Leberbiopsien von Arbeitern, die längere Zeit einer Vinylchlorid-Belastung ausgesetzt waren, systematisch elektronenmikroskopisch geprüft, um weitere Einblicke in den pathogenetischen Mechanismus des VC-Schadens zu gewinnen.

Material und Methodik

Bei 15 Arbeitern eines PVC-herstellenden Betriebes, die klinisch neben den Anzeichen einer Leberschädigung eine Thrombocytopenie aufwiesen, wurden laparoskopisch gezielte Leberbiopsien durchgeführt. Teile der dabei gewonnenen Gewebszyliner wurden sofort in kleine Blöcke zugeschnitten und in kalter, phosphat-gepufferter, 3%iger Glutaraldehyd-Lösung durch Immersion 2 h vorfixiert. Danach wurden sie in Pufferlösung ausgewaschen, in 2%iger gepufferter Osmiumtetroxid-Lösung (Millonig, 1962) nachfixiert und in Epon 812 (Luft, 1961) eingebettet. Das restliche Gewebe wurde nach Fixierung in 4%igem Formalin für histologische Untersuchungen verwendet (vgl. Gedigk et al., 1975). Die Herstellung der semidünnen und ultradünnen Schnitte erfolgte an einem Ultramikrotom LKB UM III. Elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden nach Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleiacetat (Millonig, 1961) an einem Siemens Elmiskop 101 durchgeführt.

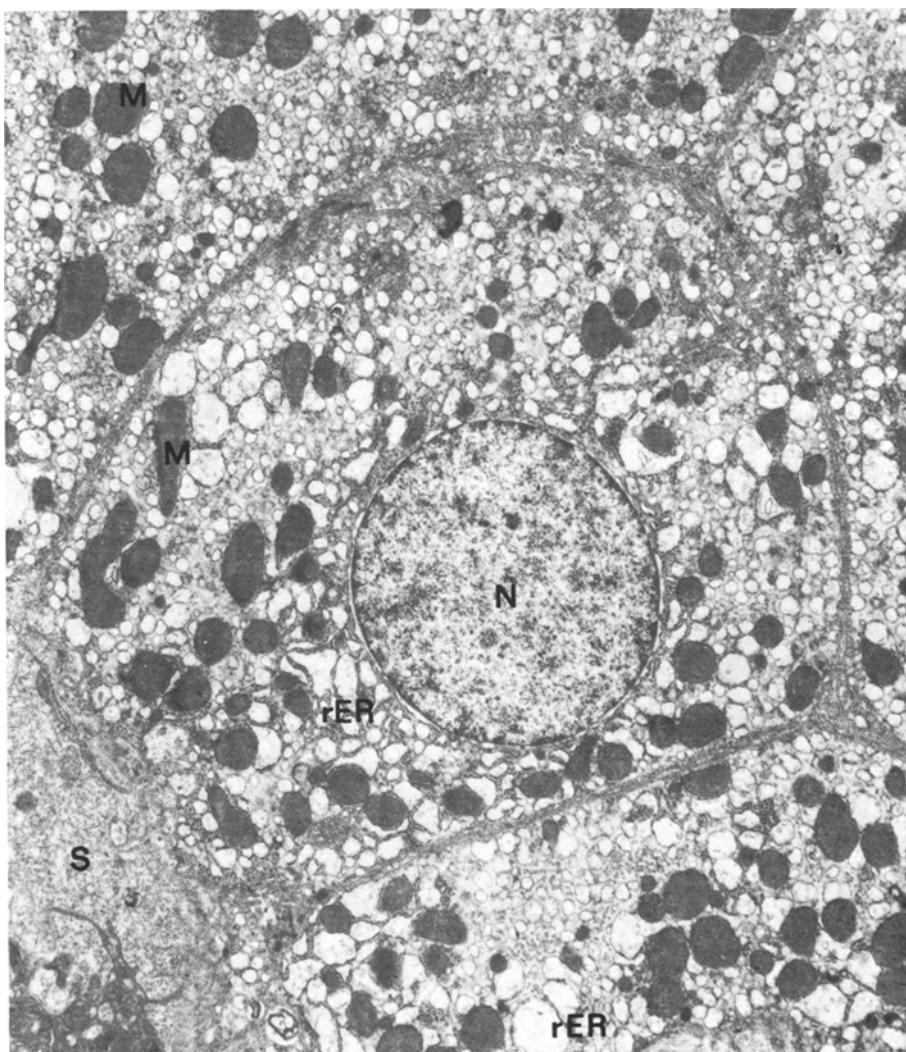


Abb. 1. Gruppe geschwollener Hepatocyten mit einem Hydrops des Grundplasmas, umschriebenen Erweiterungen, Fragmentation und Vesikulation des rauhen endoplasmatischen Reticulums (rER). Mitochondrien (M) verdichtet. Im Sinusoid (S) feinflockiges, mäßig elektronendichthes Material. N Zellkern. — ♂, 53 J., VC-Exposition 5 J. u. 8 Mon.; letzte Exposition vor 2 Mon. Vergr.: 7200fach

Ergebnisse

Die Veränderungen der Hepatocyten

Entsprechend den lichtmikroskopischen Befunden fanden sich elektronenmikroskopisch häufig einzelne oder in Gruppen liegende, *hydropisch geschwollene Hepatocyten*. Diesem Hydrops lagen ein Ödem des Grundplasmas sowie um-

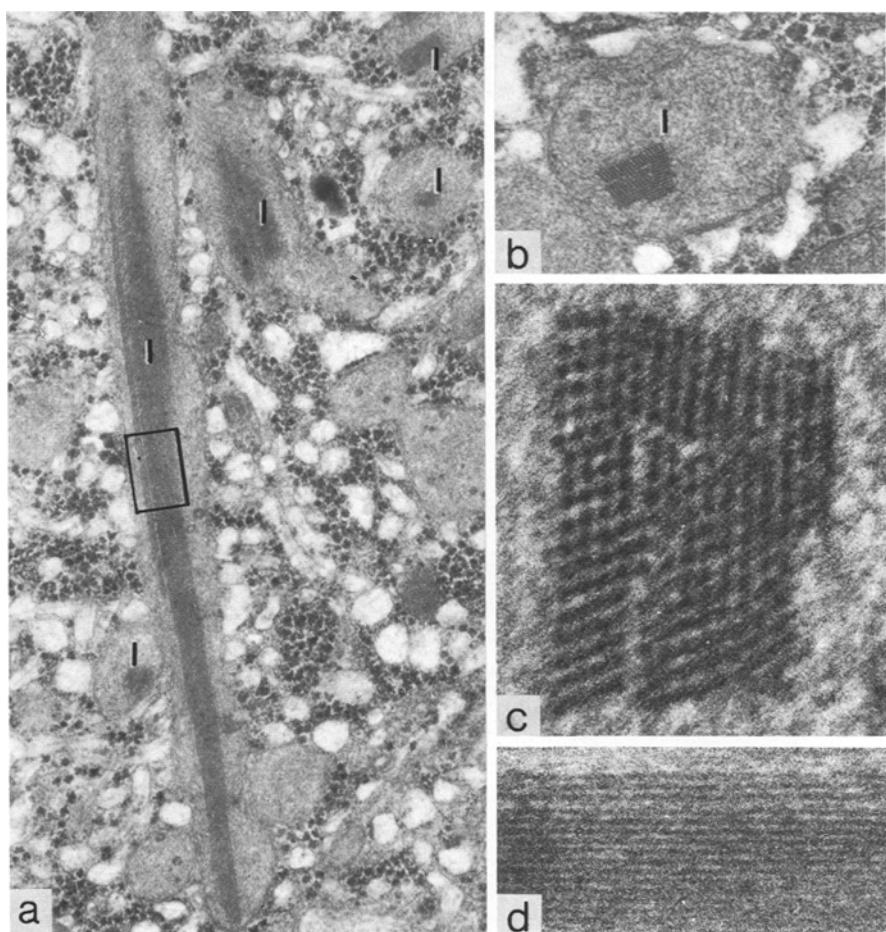
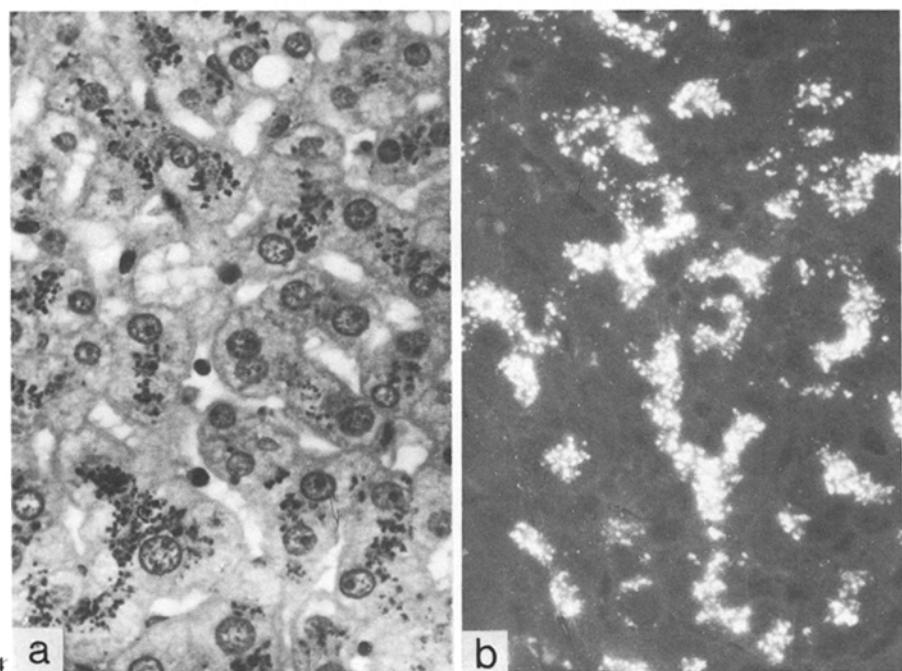
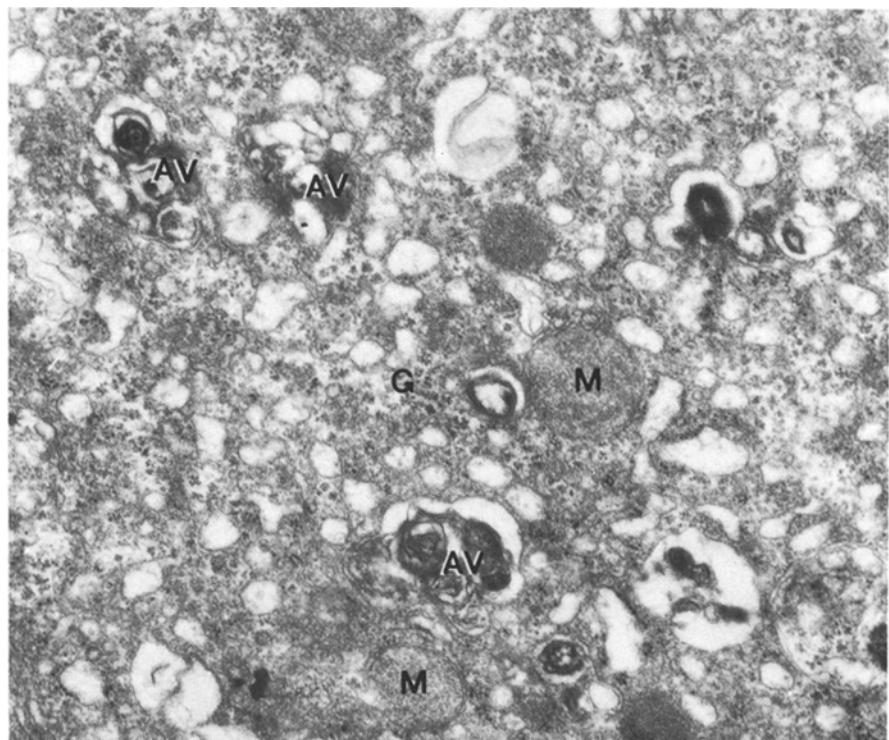


Abb. 2a–d. Erheblich vergrößerte Mitochondrien mit parakristallinen Einschlußkörpern (*I*) in einem Hepatocyten, die bei a und d im Schnitt längs bzw. schräg, in b und c quer getroffen sind. Vergr.: a 28800fach, b 34200fach, c 181800fach, d 180000fach

Abb. 3. Zahlreiche, von einer einfachen Membran begrenzte autophage Vacuolen (*AV*) in einem Hepatocyten. In ihrem Innern im Abbau begriffene Organellen und Cytomembranen. *G* Glykogen; *M* Mitochondrien. – ♂, 46 J., VC-Exposition $17\frac{1}{2}$ J.; letzte Exposition vor 5 Tagen. Vergr.: 25000fach

Abb. 4a und b. Zahlreiche Lipofuszingranula in Hepatocyten, a im Paraffinschnitt nach Long-Ziehl-Neelsen-Färbung, b im ungefärbten Schnitt: deutliche Autofluoreszenz im Blaulicht (Hg-Brenner, HbO 150, Erregerfilter BG 12, Sperrfilter K 53). – ♂, 51 J., VC-Exposition $17\frac{1}{2}$ J.; letzte Exposition vor 4 Mon. Vergr.: 140fach (a u. b)



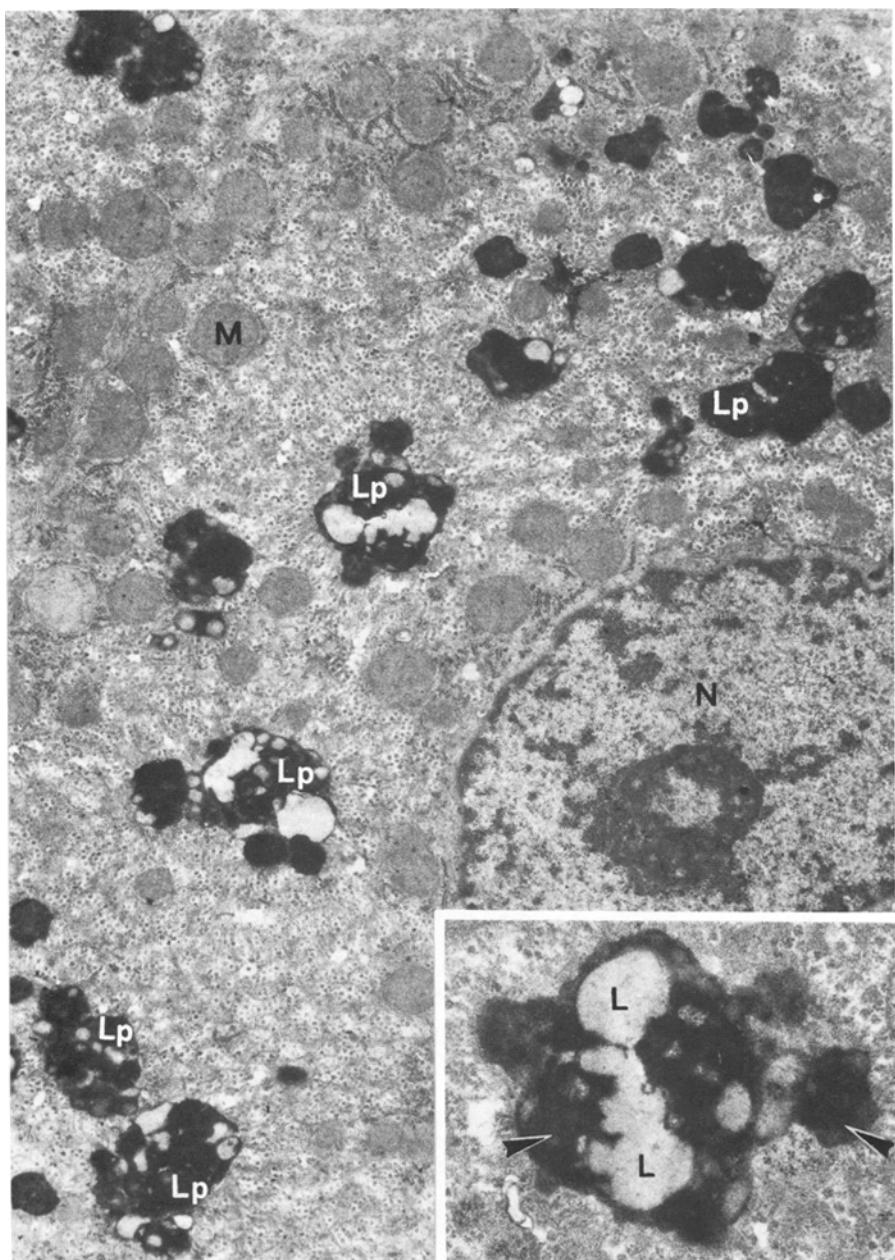


Abb. 5. Reichliche Lipofuszinablagerungen (*Lp*) in einem Hepatocyten. Bei stärkerer Vergrößerung (Inset) ist der komplexe Aufbau aus einerseits scholligen, elektronendichten (➤) und andererseits tropfigen, lipidhaltigen (*L*) Untereinheiten erkennbar. *M* Mitochondrien, *N* Zellkern. — ♂, 51 J., VC-Exposition $18\frac{1}{2}$ J.; letzte Exposition vor 6 Mon. Vergr.: 10300fach, Inset: 22500fach

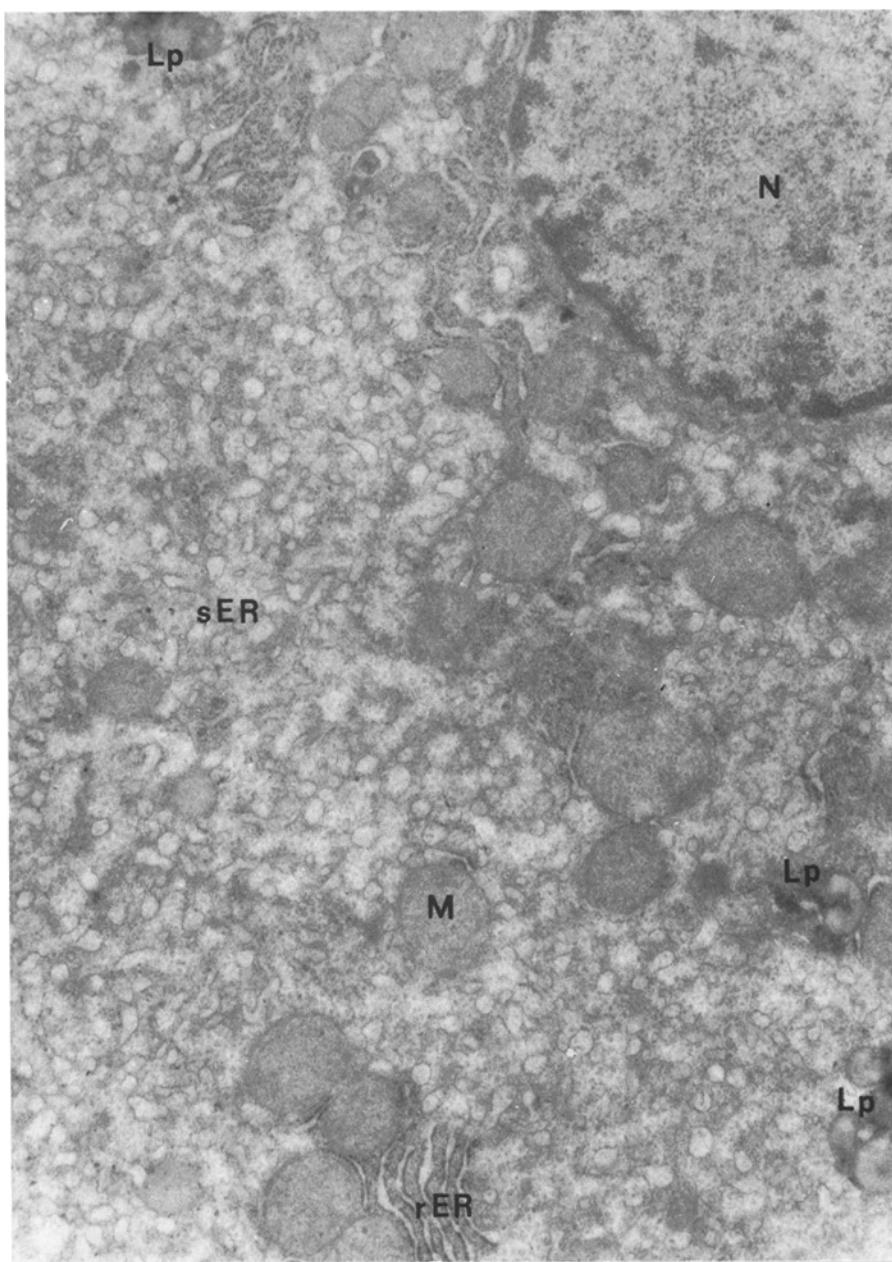


Abb. 6. Vermehrung des glatten endoplasmatischen Reticulums (*sER*) in einem Hepatocyten. *L* Lipofuszingranula, *M* Mitochondrien, *N* Zellkern, *rER* rauhes endoplasmatisches Reticulum. — ♂, 38 J., VC-Exposition 3 J. u. 3 Mon.; letzte Exposition vor 2 Mon. Vergr.: 18400fach

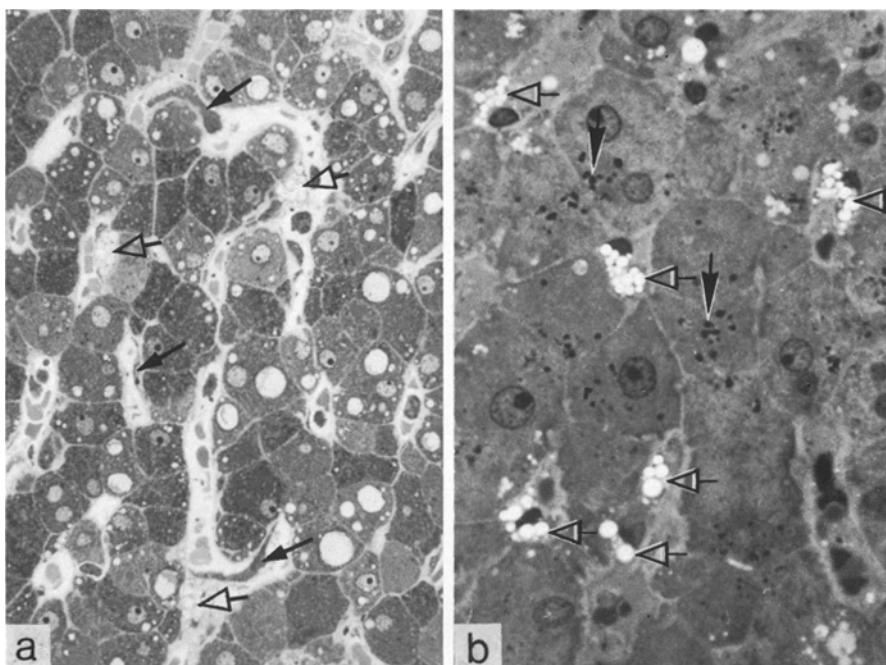


Abb. 7. **a** Verlängerung und Vergrößerung der Kupferschen Sternzellen (→), Vermehrung der Lipocyten (▷) sowie eine feintropfige Verfettung der Hepatocyten. Semidünnsschnitt; Azur II-Methylenblau-Färbung. — ♂, 45 J., VC-Exposition 10 J. u. 9 Mon.; letzte Exposition vor 1 J. u. 8 Mon. Vergr.: 140fach. **b** Vermehrt auftretende Lipocyten (▷) im Bereich der Sinusoide mit zahlreichen Lipiddropfchen im Cytoplasma. In den Hepatocyten Lipofuszingranula (◀). — ♂, 47 J., VC-Exposition 19 J.; letzte Exposition vor 3 Mon. Vergr.: 220fach

schriebene Erweiterungen und teilweise eine Fragmentation der Zisternen des rauhen endoplasmatischen Reticulums zugrunde (Abb. 1).

Die *Zellmembran* der stärker geschwollenen Hepatocyten war am vasculären Pol häufig ausgeglättet und ließ die Mikrovilli vermissen. Darüber hinaus zeigte sie blasenförmige Ausstülpungen, die mitunter abgeschnürt als membranbegrenzte, cytoplasmahaltige Blasen („blebs“) frei in den erweiterten Disse'schen Räumen oder Sinusoidlichtungen neben anderen, ebenfalls aus Hepatocyten stammenden Organellen und Lipofuszingranula lagen (s. Abb. 8). Nicht selten war eine disseminierte *mittel- bis großtropfige Verfettung* der Hepatocyten nachweisbar.

Ein regelmäßiger Befund waren eine deutliche Vergrößerung und vor allem eine Verlängerung der *Mitochondrien*, die in ihrer meist stark verdichteten Matrix einzelne oder mehrere längliche Einschlüsse enthielten (Abb. 2). Diese setzten sich aus parallel angeordneten, etwa 98 Å dicken, fibrillären Strukturen zusammen. Im Querschnitt ließen die Einschlüsse ein geordnetes parakristallinisches Muster erkennen (Abb. 2a, c). Bemerkenswert war es, daß diese Einschlüsse in nahezu allen Mitochondrien der betroffenen Zellen vorhanden waren.

In den Hepatocyten ließen sich vermehrt *autophage Vacuolen* feststellen

(Abb. 3), die von einer einfachen Membran begrenzt waren und im Abbau begriffene Cytomembranen, Mitochondrienreste und nicht selten Glykogengranula enthielten.

In fast allen Fällen fanden sich in den Hepatocyten umfangreiche *Lipofuszinablagerungen* (Abb. 4), die um so deutlicher in Erscheinung traten, je länger die expositionsfreie Zeit (Intervall zwischen der letzten VC-Belastung und der biopsischen Untersuchung) und je geringer der Verfettungsgrad waren. Elektronenmikroskopisch besaßen die Lipofuzzingranula die typische Struktur: Sie waren von einer einfachen Membran begrenzt und bestanden einerseits aus einem lipidähnlichen, tropfenförmigen Material und andererseits aus elektronendichten, scholligen Untereinheiten (Abb. 5). Das Verhältnis der beiden Komponenten zeigte eine gewisse Abhängigkeit von dem Verfettungsgrad der Leber und der einzelnen Zellen und somit vom expositionsfreien Intervall. In stärker verfetteten Zellen überwogen die lipidähnlichen, in weniger oder nicht mehr verfetteten dagegen die elektronendichten Anteile.

Bei stärkeren Schädigungen fanden sich *Koagulationsnekrosen* einzelner Hepatocyten, mitunter auch kleinere Gruppennekrosen. Insgesamt waren die geschilderten regressiven Veränderungen um so stärker ausgeprägt, je länger die Expositionszzeit und je kürzer die Zeit zwischen der letzten Exposition und der Leberpunktion war.

Weiterhin fand man verhältnismäßig oft eine herdförmige Vermehrung des glatten *endoplasmatischen Reticulums* (Abb. 6).

Die Zellkerne waren häufig vergrößert, manchmal unregelmäßig gestaltet und enthielten nicht selten mehrere sehr große Nucleoli. Gelegentlich fand man auch cytoplasmatische Kerneinschlüsse, die offensichtlich durch tiefe Invaginationen der Kernhülle entstanden waren.

Im Bereich der lateralen Zellmembran zeigten sich oft zahlreiche Mikrovilli, die bis zu den interzellulären Gallenkanälchen reichten. Dadurch erschienen lichtmikroskopisch die Zellgrenzen deutlich verdickt.

Die Veränderungen der Sinusoidalzellen

Der lichtmikroskopisch nachgewiesenen Aktivierung und Proliferation sowie den Atypien der sinusoidalen Zellen (vgl. Gedigk et al., 1975; Müller et al., 1975) (Abb. 7a) lagen elektronenmikroskopisch eine deutliche Vermehrung, Vergrößerung und Elongation der *Kupfferschen Sternzellen* zugrunde. Diese enthielten langgestreckte, stiftförmige, manchmal auch gelappte, unregelmäßig gestaltete und verdichtete Zellkerne (Abb. 8). Im Cytoplasma waren unterschiedlich große Phagosomen mit schwer definierbarem Inhalt zu sehen; gelegentlich waren in ihnen Bestandteile zugrundegegangener Hepatocyten, u.a. auch Lipofuzzingranula zu erkennen. An der Oberfläche besaßen die Kupfferschen Sternzellen zahlreiche schmale, langgestreckte Pseudopodien.

Auch die *Lipocyten* waren vermehrt, wie es besonders deutlich in den Semidünn schnitten erkennbar war (Abb. 7b). Die Disse'schen Räume enthielten reichlich *kollagene Fasern* (Abb. 9), die sich mitunter tief in die Intercellularspalten erstreckten und dort bis an die Gallenkanälchen heranreichten. — Die *Sinusendothelien* wiesen keine nennenswerten Veränderungen auf.

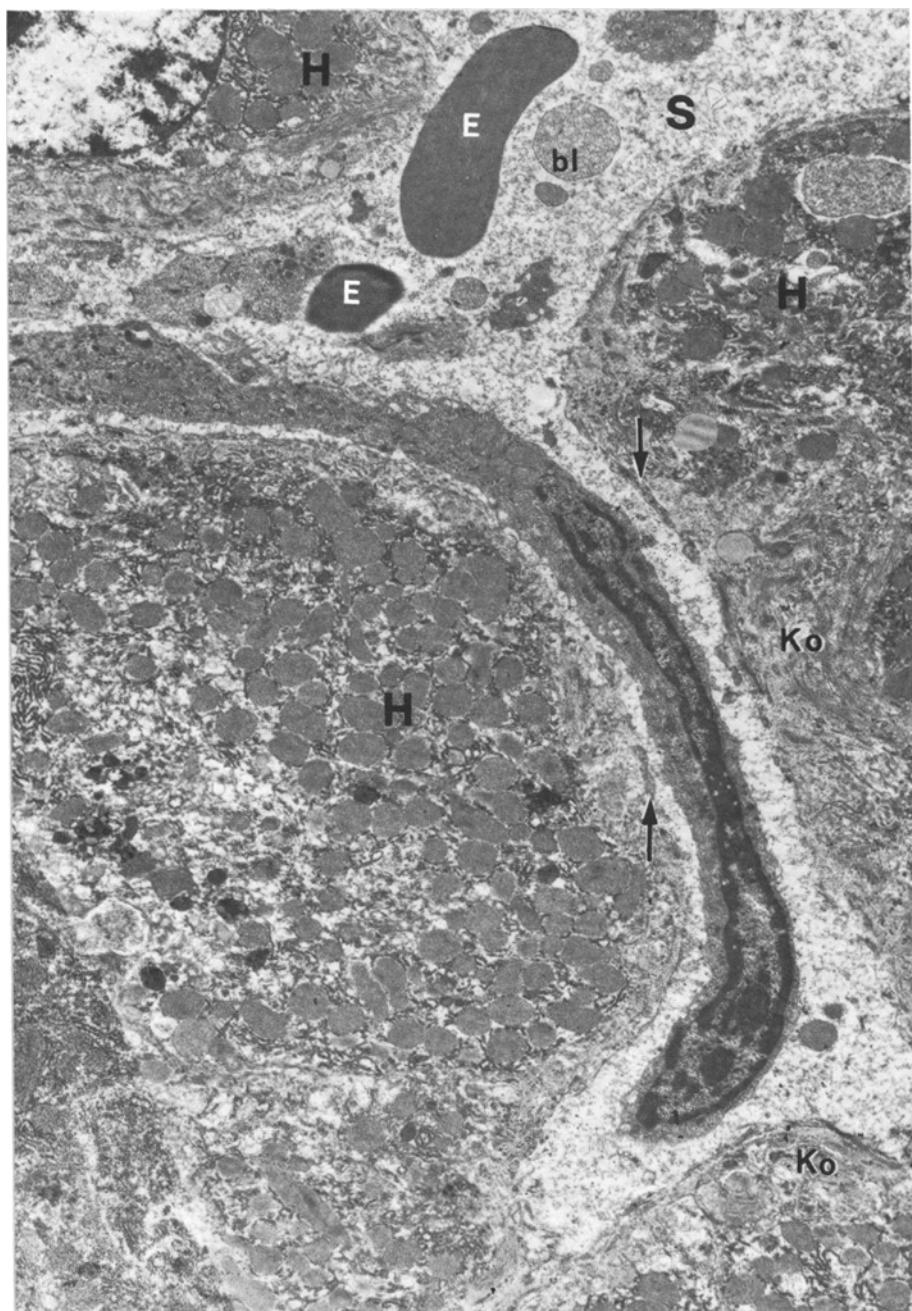


Abb. 8 Stark verlängerte und vergrößerte Kupffersche Sternzelle mit elongiertem, stiftförmigem Zellkern. Endotheliale Sinusoidauskleidung gut erhalten (Pfeile). Im Sinusoidlumen (S) feinflockiges, mäßig elektronendichthes Material und membranbegrenzte blebs (bl). Perisinusoidale Vermehrung der Kollagenfasern (Ko). E Erythrocyt; H Hepatocyt. — ♂, 38 J., VC-Exposition 3 J. u. 3 Mon.; letzte Exposition vor 3 Mon. Vergr.: 6700fach

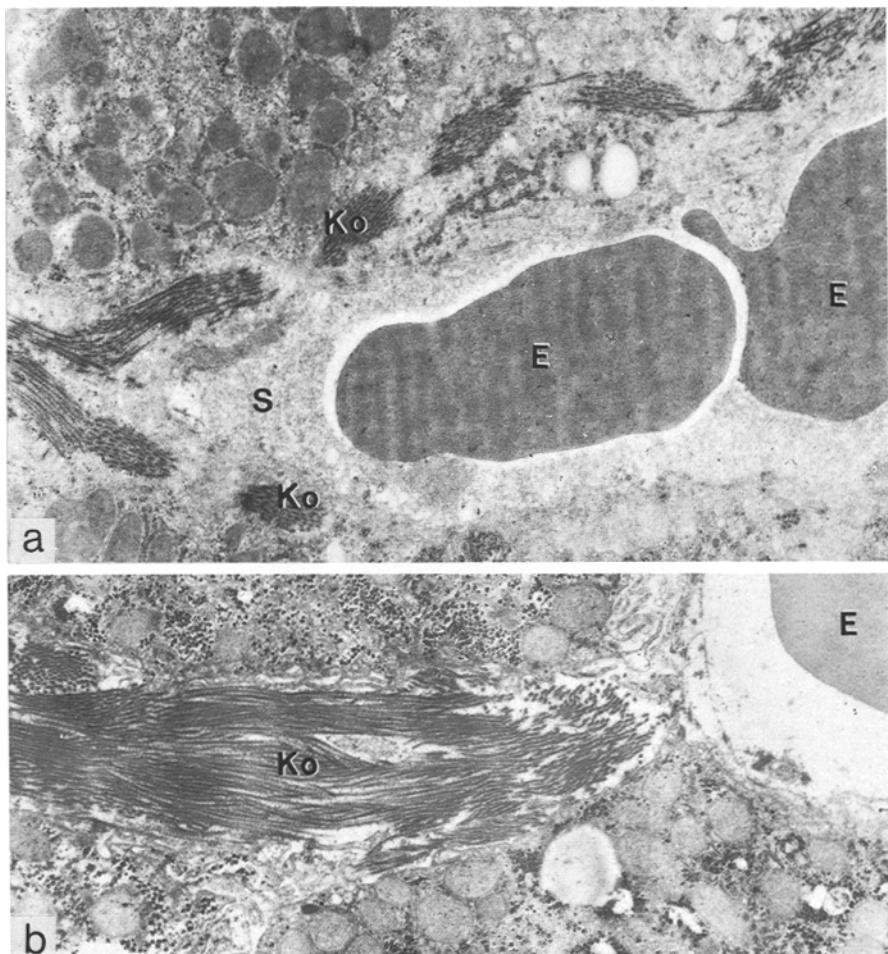


Abb. 9a und b. Vermehrung der Kollagenfasern (Ko) im Disséschen Raum (a) und im Intercellularspalt (b). Feinflockiges Material im Sinusoidlumen (S). E Erythrocyten. — a ♂, 28 J., VC-Exposition 12 $\frac{1}{2}$ J.; letzte Exposition vor 4 $\frac{1}{2}$ Mon. Vergr.: 10300fach. b ♂, 31 J., VC-Exposition 3 J.; letzte Exposition vor 11 Mon. Vergr.: 9500fach

Diskussion

Die nachgewiesenen regressiven Veränderungen der Hepatocyten, wie die hydrostatische Schwellung, die Verfettung, die umschriebenen Cytoplasmauntergänge sowie die Einzelzellnekrosen, waren offenbar Folgen einer direkten cytotoxischen Einwirkung des Vinylchlorids bzw. seiner Metaboliten. Wie bereits früher dargelegt (Gedigk et al., 1976), sind diese Schädigungen dosisabhängig und reversibel. Die nekrotischen Hepatocyten können durch einfache Regeneration ersetzt werden.

Die in den Mitochondrien auftretenden parakristallinen Einschlüsse sind wiederholt bei Menschen und Tieren beschrieben worden (Themann u. Bassewitz, 1969, dort weitere Literatur). Ihre Bedeutung ist noch ungeklärt; sie sind nicht spezifisch für ein bestimmtes Krankheitsgeschehen. Es wird vermutet, daß sie Ausdruck einer Störung der mitochondrialen Enzymaktivität sind. Beim VC-Schaden treten sie regelmäßig und in großer Zahl auf; in unserem Material waren sie in allen Fällen nachweisbar.

Als Ausdruck der gesteigerten Entgiftungsfunktion der Hepatocyten bestand eine starke *adaptive Vermehrung des glatten endoplasmatischen Reticulums*. Die mit einer Vermehrung der Nukleolen einhergehende Vergrößerung der Kerne und die häufige Mehrkernigkeit sind – ebenso wie die Ausbildung von zahlreichen Mikrovilli im Bereich der lateralen Zellmembran – Zeichen einer *Stimulation und Proliferationstendenz der Hepatocyten*.

Auf den ersten Blick könnte vielleicht vermutet werden, daß die beschriebenen degenerativen und adaptiven Parenchymveränderungen durch andere toxische Substanzen, wie z.B. Alkohol oder Medikamente, verursacht worden sind, oder daß zumindest eine Kombination mehrerer toxischer Schädigungen vorliegt. Wie bereits früher dargelegt (Gedigk et al., 1975; Marsteller et al., 1975) sind bei den Untersuchungen über die VC-Schädigung der Leber diejenigen Patienten nicht berücksichtigt worden, bei denen anamnestisch ein Alkohol-Abusus bzw. ein Medikamenten-Mißbrauch vorlag oder in deren Punktatzylindern sich morphologisch Hinweise auf derartige Schädigungen fanden.

Die ausgedehnten *Lipofuszinablagerungen* traten auch bei jungen Patienten auf und waren demnach altersunabhängig. Bei der Genese dieser Lipofuszinose spielten offenbar zwei pathogenetische Mechanismen eine Rolle: Erstens kommt es bei der VC-Intoxikation, ähnlich wie bei anderen toxischen Parenchymenschädigungen, zu fokalen Cytoplasmauntergängen (Hruban et al., 1963), die ihrerseits eine gesteigerte Autophagie zur Folge haben. Dabei werden wahrscheinlich nicht nur Membranlipide, sondern auch frei im Cytoplasma liegende Fetttropfen in autophage Vacuolen bzw. Autophagolysosomen eingeschlossen. Zweitens besitzen die hochaktiven Metaboliten des VC eine ausgeprägte oxidative Wirkung (Henschler, 1976) und beschleunigen somit die Peroxidation der ungesättigten Lipide. Es ist durchaus denkbar, daß der oxidative Umbau der Lipide bereits im prälysosomalen Kompartiment erfolgt; d.h. der Autophagie bereits vorausgeht oder aber, daß die Lipidperoxidation erst im lysosomalen Kompartiment abläuft. In beiden Fällen wird die molekulare Struktur der Lipide so verändert, daß sie von lysosomalen Enzymen nicht mehr angreifbar sind und daher zum Pigment umgeformt werden können (Gedigk und Totović, 1976).

In den VC-geschädigten Hepatocyten sind die Autophagie und die Oxidation der Lipide erheblich gesteigert; dementsprechend ist auch die Entstehung des Lipofuzzins („Abnutzungspigment“) beschleunigt. Dies hat zur Folge, daß im vorliegenden Material – anders als sonst in Biopsien der menschlichen Leber – die formale Genese der Pigmente verfolgt werden kann.

Dabei hat es sich gezeigt, daß das Ausgangsmaterial für das Lipofuzzin in Hepatocyten durchaus verschieden sein kann: Erstens können durch Autophagie vorwiegend Membranlipide segregiert und zum Pigment umgewandelt werden, wie es auch sonst in Parenchymzellen des Menschen in der Regel der

Fall sein dürfte. — Zweitens können in den toxisch verfetteten Hepatocyten auch frei im Grundplasma liegende Fetttropfen in autophage Vacuolen eingeschlossen und dann in Lipolysosomen umgewandelt werden (vgl. Hayashi und Sternlieb, 1975; Nehemiah und Novikoff, 1974). Infolge der Peroxidation werden sie dort nicht, wie es normalerweise der Fall ist, hydrolytisch abgebaut, sondern zum Pigment umgeformt. Die Umwandlung der in Lipolysosomen segregierten Fetttropfen zum Pigment läuft dann offenbar in analoger Weise ab, wie bei dem durch Heterophagie in Makrophagen entstehenden Ceroid (Kajihara et al., 1975). Diese Annahme wird durch die Beobachtung belegt, daß Beziehungen zwischen den Lipofuszinablagerungen und der toxischen Verfettung der Hepatocyten bestehen, die sonst im menschlichen Material nicht oder nur selten gegeben sind: Einerseits geht die Zunahme der Lipofuszingranula mit einer Abnahme der Verfettung einher, und andererseits ist in den verfetteten Zellen die Lipidkomponente wesentlich stärker am Aufbau der Lipofuszingranula beteiligt als das schollige, elektronendichte Material. — Drittens können naturgemäß bei der Autophagie sowohl Membranmaterial als auch Fetttropfen gemeinsam segregiert werden; dann liegt gewissermaßen eine Kombination der beiden erstgenannten Mechanismen vor.

Infolge der gesteigerten und beschleunigten Entstehung des Lipofuszins konnten zudem bei verschiedenen Patienten — in Abhängigkeit von der Schädigungs dauer und dem expositionsfreien Intervall — die verschiedenen Entwicklungsstadien der Pigmente nachgewiesen werden. Mitunter traten diese auch an ein und demselben Präparat in Erscheinung. Dabei zeigte es sich, daß mit der zunehmenden expositionsfreien Zeit eine deutliche Abnahme der tropfigen Lipiduntreinheiten des Pigmentes und eine Vermehrung des elektronendichten, scholligen Materials nachweisbar waren. Dies waren offenbar Folgen des oxidativen und peroxidativen Umbaus der Lipide und somit Ausdruck der Alterung der Pigmente (Gedigk und Pioch, 1965; Kajihara et al., 1975; Gedigk und Totović, 1976).

Die Vermehrung, Vergrößerung und Längenzunahme der *Kupfferschen Sternzellen* sowie die Ausbildung von Pseudopodien und die gesteigerte Phagocytose sind als Ausdruck einer Aktivierung zu deuten. Teilweise dürfte es sich dabei um eine Reaktion auf den Abbau und die Eliminierung der Zerfallsprodukte von zugrundegehenden Hepatocyten handeln. Hauptsächlich sind die Aktivierung sowie die Proliferationstendenz, die Polymorphie und die Atypien der Kupfferschen Sternzellen aber durch die cancerogene Stimulation verursacht. Diese Annahme wird durch die Tatsachen bestätigt, daß die geschilderten Veränderungen auch nach längeren expositionsfreien Intervallen persistieren und sich in der Regel nicht zurückbilden, und daß schließlich auf ihrem Boden Angiosarkome entstehen können (Block, 1974; Makk et al., 1974; Thomas et al., 1975; Gedigk et al., 1975; Zimmermann und Eck, 1975).

Die funktionelle Bedeutung der *Lipocyten* (Ito und Nemoto, 1952) ist bisher noch nicht ganz geklärt. Einige Autoren (Schnack et al., 1966, 1967; Popper und Hutterer, 1970) halten sie für eine Art perisonusoidale Fibroblasten, die an der Produktion der intralobulären Kollagenfasern beteiligt sind. Die vorliegenden Beobachtungen könnten diese Hypothese durchaus stützen, da die Proliferation der Lipocyten häufig mit einer vermehrten Bildung von kollagenen

Fasern und einer ausgeprägten perisinusidalen Fibrose einherging. Eine eindeutige Korrelation zwischen der Vermehrung der Lipocyten einerseits und der überschüssigen Neubildung von Kollagen andererseits war in unserem Material allerdings nicht sicher nachweisbar.

Lichtmikroskopisch wies die *perisinusoidale Fibrose* (vgl. Müller et al., 1975) gewisse Besonderheiten auf und unterschied sich von der Fibrose bei anderen Leberschädigungen durch ihre gleichmäßige intralobuläre Verteilung. Auch makroskopisch zeigte die Fibrose wegen ihrer eigentümlichen subkapsulären Ausbreitung Abweichungen von dem sonst üblichen Bild (Marsteller et al., 1975, dort weitere Literatur).

Überblickt man die dargelegten Befunde, so zeigt es sich, daß die degenerativen Veränderungen der Hepatocyten, die adaptiven Erscheinungen, die Kollagenisierung sowie die Aktivierung und Proliferation der Hepatocyten und der Kupfferschen Sternzellen auch bei vielen anderen Leberschädigungen vorkommen können. Einzeln betrachtet sind sie also keineswegs spezifisch für eine VC-Intoxikation. In ihrer Kombination, d.h. in dem Schädigungsmuster, sind sie jedoch recht charakteristisch und, unter Berücksichtigung der Berufsanaamnese, ein wichtiger morphologischer Hinweis auf das Vorliegen einer Vinylchlorid-Schädigung der Leber.

Für wertvolle technische Assistenz danken wir Fräulein Rosemarie Speck, Frau Silvia Jansen-Neugebauer und Frau Suckdja Schleipen-Kim.

Literatur

- Block, J.G.: Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. *J. Amer. med. Ass.* **229**, 53–54 (1974)
- Gedigk, P., Müller, R., Bechtelsheimer, H.: Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **246**, 278–285 (1975)
- Gedigk, P., Müller, R., Schattenberg, P.-J., Totović, V.: Morphologie der Leberschäden bei chronischer Vinylchlorid-Intoxikation. In: „Leberschäden durch Vinylchlorid“. Symposium der Bonner Ärzte für Umweltschutz. Bonn, 24. April 1976 (Hrsg.: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach) (im Druck)
- Gedigk, P., Pioch, W.: Über die formale Genese lipogener Pigmente. Untersuchungen mit Estern hochungesättigter Fettsäuren. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 100–135 (1965)
- Gedigk, P., Totović, V.: Lysosomen und Pigmente. *Verhandl. Dtsch. Ges. Path.*
- Hayashi, H., Sternlieb, I.: Lipopolysomes in human hepatocytes. Ultrastructural and cytochemical studies of patients with Wilson's disease. *Lab. Invest.* **33**, 1–7 (1975)
- Henschler, D.: Stoffwechsel von Vinylchlorid. In: „Leberschäden durch Vinylchlorid“. Symposium der Bonner Ärzte für Umweltschutz. Bonn, 24. April 1976 (Hrsg.: H.W. Gutacker, W.K. Lelbach) (im Druck)
- Hruban, Z., Spargo, B., Swift, H., Wissler, R.W., Kleinfeld, R.G.: Focal cytoplasmic degradation. *Amer. J. Path.* **42**, 657–683 (1963)
- Hübner, G.: Die pathischen Reaktionen des Lebergewebes. Eine elektronenmikroskopische Studie. Veröffentl. a. d. morphol. Pathol., Heft 78. Stuttgart: Gustav Fischer 1968
- Ito, T., Nemoto, M.: Über die Kupfferschen Sternzellen und die „Fettspeicherungszellen“ („fat storing cells“) in der Blutkapillarenwand der menschlichen Leber. *Folia anat. jap.* **24**, 243–258 (1952)
- Kajihara, H., Totović, V., Gedigk, P.: Zur Ultrastruktur und Morphogenese des Ceroidpigmentes. I. Fettphagocytose und Bildung von lipidhaltigen Lysosomen in den Kupfferschen Sternzellen der Rattenleber nach intravenöser Injektion hochungesättigter Lipide. *Virchows Arch. Abt. B Cell Path.* **19**, 221–237 (1975a)

- Kajihara, H., Totović, V., Gedigk, P.: Zur Ultrastruktur und Morphogenese des Ceroidpigmentes. II. Spätveränderungen der Lysosomen in Kupfferschen Sternzellen der Rattenleber nach Phagocytose hochungesättigter Lipide. *Virchows Arch. Abt. B Cell Path.* **19**, 239–254 (1975b)
- Luft, J.H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 409–414 (1961)
- Makk, L., Creech, J.L., Whelan, J.G., Jr., Johnson, M.N.: Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers. A systematic detection program. *J. Amer. med. Ass.* **230**, 64–68 (1974)
- Marsteller, H.J., Lelbach, W.K., Müller, R., Gedigk, P.: Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **246**, 95–134 (1975)
- Marsteller, H.J., Lelbach, W.K., Müller, R., Gedigk, P., Lange, C.E.: Klinische und laparoskopische Aspekte der Leberschäden bei Chemiearbeitern in der Vinylchlorid-Polymerisation. *Leber Magen Darm* **5**, 196–202 (1975)
- Marsteller, H.J., Lelbach, W.K., Müller, R., Jühe, S., Lange, C.E., Rohner, H.G., Veltman, G.: Chronisch-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion. *Dtsch. med. Wschr.* **98**, 2311–2314 (1973)
- Millonig, G.: A modified procedure for lead staining of thin sections. *J. biophys. biochem. Cytol.* **11**, 736–739 (1961)
- Millonig, G.: Further observations on a phosphate buffer for osmium solutions in fixation. Proc. Vth Internat. Congress Electron Microscopy Philadelphia 1962, Vol. 2, P-8. New York-London: Academic Press 1962
- Müller, R., Bechtelsheimer, H., Gedigk, P., Marsteller, H.J., Lelbach, W.K.: Das morphologische Bild der Leberschädigung nach chronischer Vinylchlorid-Exposition. *Leber Magen Darm* **5**, 204–208 (1975)
- Nehemiah, J.L., Novikoff, A.B.: Unusual lysosomes in hamster hepatocytes. *Exp. molec. Path.* **21**, 398–423 (1974)
- Popper, H., Hutterer, F.: Hepatic fibrogenesis and disturbance of hepatic circulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **170**, 88–99 (1970)
- Schnack, H., Stockinger, L., Wewalka, F.: Die Bindegewebszellen des Dissé'schen Raumes in der menschlichen Leber bei Normalfällen und pathologischen Zuständen. *Wien. klin. Wschr.* **78**, 715–724 (1966)
- Schnack, H., Stockinger, L., Wewalka, F.: Adventitious connective tissue cells in the space of Dissé and their relation to fibre formation. *Rev. Int. Hepat.* **17**, 855–860 (1967)
- Smith, P.M., Williams, D.M.J., Evans, D.M.D.: Hepatic angiosarcoma in a vinyl chloride worker. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **52**, 447–452 (1976)
- Themann, H., v. Bassewitz, D.B.: Parakristalline Einschlüsse der Mitochondrien des menschlichen Leberparenchyms. Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen. *Cytobiologie* **1**, 135–151 (1969)
- Thomas, L.B., Popper, H., Berk, P.D., Selikoff, I., Falk, H.: Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to angiosarcomas. *New Engl. J. Med.* **292**, 17–22 (1975)
- Zimmermann, H., Eck, H.: Zur pathologischen Anatomie der Vinylchlorid-Krankheit. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. and Histol.* **368**, 51–59 (1975)

Eingegangen am 24. August 1976