

Verlust der Proliferationsfähigkeit der Hepatozyten nach subtotaler Hepatektomie

Durch Entfernung von Lebergewebe wird bei der Ratte im Restparenchym eine kompensatorische Proliferation induziert, an der die Hepatozyten je nach Ausmass des Zellverlustes in unterschiedlicher Zahl teilnehmen. Durch Resektion von 8–9% des Lebergewebes wird die Regeneration des Organes nur geringgradig stimuliert¹. Der Einbau von tritiummarkiertem Thymidin zeigt ein gegenüber Kontrolltieren nur wenig erhöhtes Plateau². Werden etwa 30% der Leber entfernt, so verstärkt sich der Einbau von Thymidin, behält jedoch seine Plateauform bei³. Die Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus³ bleibt nach Entfernung von nur einem Drittel der Leber aus⁴. Erst wenn 43% der Leber reseziert werden, zeigt die Inkorporation von tritiiertem Thymidin 22–26 h nach der Operation eine initiale Erhöhung auf, die sich nach einer Zweidrittelresektion der Leber zu einem hohen «Peak» ausbildet⁵. Auch nach Entfernung von 82% der Leber kommt es zur Regeneration des Restparenchyms, doch ist der Anstieg der ³²P-Inkorporation in die DNA sowie der Beginn der Mitosewelle gegenüber zweidrittelresezierten Ratten um etwa 10 h verzögert^{5,6}. Über die Proliferation der Hepatozyten bei noch ausgedehnterer Parenchymresektion liegen unseres Wissens bisher keine Untersuchungen vor.

Material und Methode. 83 männliche Sprague-Dawley-Ratten (175–185 g, Wasser und Futter (Altromin-Standard-Diät) ad libitum) wurden in Äthernarkose subtotal hepatektomiert. Ausser dem der kleinen Magenkurvatur anliegenden Proc. papillaris der Leber wurden sämtliche Leberlappen ligiert und reseziert, so dass nur 8,4–10,5% der ursprünglichen Lebermasse verblieben. 66 Tiere (79,5%) starben innerhalb des Versuchszeitraumes. Die überlebenden Ratten erhielten 19, 26, 34 und 40 h nach der Operation 0,8 µC Thymidin-6-H³ (spez. Akt. 5,0 C/mM, Radiochemical Centre Amersham) pro g Körpergewicht i.p. injiziert und wurden weitere 60 min später getötet. Der Tötungszeitpunkt lag zwischen 14.00 und 15.30 Uhr. Fixierung der Leber in 10%igem neutralem Formalin unter Zusatz von 0,1 mg Thymidin/ml, Paraffineinbettung, Autoradiographie an 5 µm-Schnitten mit K 2-Emulsion (Ilford, England). Exposition 21 Tage bei 4°C. Färbung mit H. + E. Markierungs- und Mitoseindex wurden durch Auszählung von jeweils 7000 Hepatozyten eines Präparates im Processus papillaris der Leber bestimmt.

Thymidin-H³-Markierungs- und Mitoseindex der Leberparenchymzellen nach Resektion von 90% der Leber

Zeit nach Operation (h)	Tier Nr.	Markierte Hepatozyten (%)	Mitosen (%)
19	1	0.014	0.0
	2	0.014	0.0
	3	0.028	0.0
26	1	0.0	0.0
	2	0.146	0.0
	3	0.082	0.0
	4	0.907	0.0
	5	0.544	0.0
	6	0.042	0.014
34	1	0.0	0.049
	2	0.602	0.0
40	1	0.659	0.014
	2	0.828	0.843
	3	0.0	0.043

Auswertung sämtlicher überlebender Versuchstiere von insgesamt 83 Ratten.

Ergebnisse und Diskussion. Eine dem Zellverlust angemessene kompensatorische Proliferation des Restparenchyms bleibt nach Resektion von etwa 90% der Leber aus (Tabelle I). 19 h nach der Operation mit Thymidin-³H injizierte Ratten zeigen einen Markierungsindex der Hepatozyten, der eher unter den für Kontrolltiere ermittelten Werten liegt ($0,137 \pm 0,022$, Mittelwert aus 13 Ratten \pm mittlerem Fehler⁷). Mitosen wurden in der Leber dieser Ratten nicht gefunden. In den folgenden Stunden steigen bei einzelnen Tieren der Markierungs-, seltener der Mitoseindex geringfügig an, erreichen jedoch zu keinem Zeitpunkt Werte der Grössenordnung zweidrittelresezierter Ratten⁸.

Für eine starke Belastung des Restparenchyms spricht das gehäufte Auftreten vorwiegend lobuloperipher und intermediär gelegener, homogener, runder, eosinophiler Zytoplasmaeinschlüsse, die bei Leberschädigung als intrazelluläre Eiweisstropfen, Degenerationsareale oder fokale Zytoplasmanekrosen beschrieben wurden^{9–11}.

Nach Entfernung von nur 8–9% des Leberparenchyms verhält sich die DNA-Synthese ähnlich wie nach Resektion von 90% der Leber. Während jedoch eine Proliferation der Hepatozyten im einen Fall nicht erforderlich ist, scheint sie im anderen nicht mehr möglich zu sein. Resektion von 82% des Organes wird von Ratten überstanden. Es kommt zur Regeneration des Restparenchyms^{5,6}. In der vorliegenden Versuchsserie wurden nach Entfernung von 90% der Leber längere Überlebenszeiten als 40 h nicht erreicht. Die für das Überleben der Versuchstiere kritische Grenze des Parenchymverlustes ist überschritten. Es kommt ohne die Anzeichen einer Proliferation der Hepatozyten zum Tod. Als mögliche Ursachen der Proliferationshemmung müssen zirkulatorisch oder toxisch bedingte Schädigungen der Restleber diskutiert werden. Ob auch die akute extreme Steigerung der funktionellen Belastung die Umschaltung des Zellstoffwechsels auf die präproliferativen Synthesen, DNA-Replikation und Mitose zu verhindern vermag, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten¹².

Summary. After resection of 90% of liver tissue, no significant increase of thymidine-³H labelling or mitotic index of hepatocytes can be observed in rats. The minimum residual liver mass critical for inducibility of proliferation and, in consequence, essential for survival of rats is more than 10% and less than 18% of the total liver parenchyma.

H. V. TUCZEK und H. RABES

Pathologisches Institut der Universität,
Thalkirchner Str. 36, D-8 München (Deutschland),
18. November 1970.

¹ R. A. MACDONALD, A. E. ROGERS und G. S. PECHET, Lab. Invest. 11, 544 (1962).

² N. L. R. BUCHER und M. N. SWAFFIELD, Cancer Res. 24, 1611 (1964).

³ E. STÖCKER, Verh. dt. Ges. Path. 50, 53 (1966).

⁴ W. D. HEINE und E. STÖCKER, Klin. Wschr. 46, 395 (1968).

⁵ K. WEINBREN und E. WOODWARD, Br. J. exp. Path. 45, 442 (1964).

⁶ K. WEINBREN und A. TAGHIZADEH, Br. J. exp. Path. 46, 413 (1965).

⁷ H. RABES, Z. Krebsforsch. 72, 176 (1969).

⁸ H. RABES und H. BRÄNDLE, Cancer Res. 29, 817 (1969).

⁹ Z. HRUBAN, B. SPARGO, H. SWIFT, R. W. WISSLER und R. G. KLEINFELD, Am. J. Path. 42, 657 (1963).

¹⁰ H. W. ALTMANN, Verh. dt. Ges. Path. 50, 15 (1966).

¹¹ U. PFEIFER und P. BANNASCH, Virchows Arch. path. Anat. Physiol., Abt. B 6, 302 (1968).

¹² Die Versuche wurden durch den Sonderforschungsbereich 51 der Medizinischen Fakultät der Universität München finanziell gefördert.