

Originalarbeiten / Original Works

Zur Genese atraumatischer Leberblutungen

W. Weber

Abteilung Rechtsmedizin der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, Pauwelsstr. (Neuklinikum),
D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

Experimental Study of the Genesis of Atraumatic Hepatic Hemorrhages

Summary. Hepatic hemorrhages are not unusual after sharp or blunt abdominal traumata. They are of particular interest when deadly hepatic hemorrhages are under discussion as the single or contributory cause of death in forensic investigations, for instance after reanimation or acts of violence. The test results in rabbits demonstrate that artificial and specific enzyme-assimilation conditions can cause atraumatic hepatic hemorrhages in only a few days. With and without concomitant injuries, liver bleeding may have an atraumatic genesis. An additional human case report shows the possibility of confusion with atraumatic rhesis hemorrhage in the liver.

Key words: Hepatic hemorrhage, atraumatic genesis – Peliosis hepatis

Zusammenfassung. Leberblutungen nach spitz-scharfer oder stumpfer Oberbauchtraumatisierung sind keine Seltenheit. Von besonderem Interesse sind jedoch atraumatische Leberblutungen, wenn bei strafrechtlichen Ermittlungen tödliche Leberblutungen als einzige oder konkurrierende Todesursache diskutiert werden müssen. Mit Hilfe der Ergebnisse von Tierversuchen an Kaninchen konnte gezeigt werden, daß unter spezifischen enzymatischen Stoffwechselbedingungen innerhalb weniger Tage Blutungen einzig in der Leber entstehen. Atraumatische Leberblutungen mit Rhesis-Kavernen können den Folgezustand einer Traumatisierung vortäuschen und, unter forensischen Aspekten falsch interpretiert, Anlaß für ein Fehlurteil sein.

Schlüsselwörter: Leberblutungen, atraumatische Genese – Peliosis hepatis

Atraumatische Leberblutungen werden im pathologischen Obduktionsgut meist als Nebenbefunde und bei außerordentlich differenten Krankheitsbildern beobachtet. Hierzu gehören: Infektionserkrankungen wie Lues, Tuberkulose und Diphtherie; fragliche Immunreaktionen wie bei Eklampsie; medikamen-

töse und toxische Begleiterscheinungen: nach Langzeit-Therapie mit Anabolaika, contraceptiven Steroiden, Glucocorticoiden und Tuberkulostatika; nach Intoxikationen mit Tetrachlorkohlenstoff, Phalloidin, Nitrosamin, Halothan etc. (Schoenlank 1916; Gerlach 1930; Kettler 1958; Popper und Schaffner 1961; Sherlock 1965; Wannagat 1976; Zimmerman 1978; Cottier 1980; Cooper und Kimbrough 1980).

Diese als „Peliosis hepatis“ bezeichneten atraumatischen Leberblutungen lassen zwei Erscheinungsformen erkennen:

- den parenchymalen, irregulär-dispersen Typ. Die blutgefüllten Lakunen werden zumeist nicht von Endothel oder Bindegewebe abgegrenzt;
- den phlebektatischen Typ mit regelmäßig von Endothel und/oder Bindegewebe ausgekleideten, blutgefüllten Lakunen nebst Drucknekrosen der umgebenden Hepatocyten. Hier ist das Bild sphärischer Blutungsherde vorherrschend.

Beide Erscheinungsformen sind zumeist mit einer Leberzellverfettung vergesellschaftet, d. h. mit und ohne Cholostase. Es werden folgende Ursächlichkeiten diskutiert: Kongenitale Fehlbildung, vasculäre Prozesse mit und ohne Entzündung, primäre Herdnekrosen, sowie plötzliche extreme Blutstauungen wie Husten und Erbrechen (Schoenlank 1916; Hanser 1930; Frimmer 1976; Bolck und Machnik 1978). Letztlich ist jedoch nach dem bisherigen Stand der Literatur die Genese der Peliosis hepatis ungeklärt.

Da solche atraumatischen Leberblutungen nach sekundären Kapselrissen zur Verblutung in die Bauchhöhle führen können, ergibt sich aus forensisch-medizinischer Sicht die Frage nach einer möglichen Differenzierbarkeit von Leberhämorrhagien nach stumpfer Bauchtraumatisation.

Kasuistik

Der 62 Jahre alt gewordene männliche Patient litt seit ca. 10 Jahren an Asthma bronchiale und wurde in den beiden letzten Jahren mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 20 mg Prednisolon (Decortin®-H) behandelt. Trotz dieser Therapie kam es gelegentlich zu einem Status asthmaticus, der klinische Behandlung und mehrtägige hochdosierte Prednisolonapplikation erforderlich machte. Nach einem solchen Status asthmaticus entwickelte sich unter der Infusionstherapie eine Thrombophlebitis der linken Vena cubitalis. Es erfolgte eine Antikoagulationstherapie mit 60000 IE Heparin (Liquemin®) pro die. Nach 6 Tagen klagte der Patient über heftige Schmerzen in Epigastrium, die mit Abwehrspannung einhergingen. Nach akutem Herzkreislaufkollaps trat der Exitus ein.

Obduktionsdiagnose

Thrombose der linken Vena brachialis bis in die Vena anonyma und ihre Nebenäste. Zustand nach Antikoagulationstherapie mit Heparin. Peliosis hepatis vom parenchymalen, irregulär-dispersen Typ und vom disseminiert phlebektatisch-sphärischen Typ. Sekundäre Kapselruptur. Massive Blutung in die Bauchhöhle (2200 ml).

Zustand nach Dauertherapie mit Prednisolon, sekundäres Cushing-Syndrom: Adipositas (84 kg, 166 cm), Facies lunata, Hypogenitalismus, Hepatomegalie (3160 g). Diffuse großtropfige Leberzellverfettung mit multiplen Einzelzellnekrosen („Fettleber-Hepatitis“).

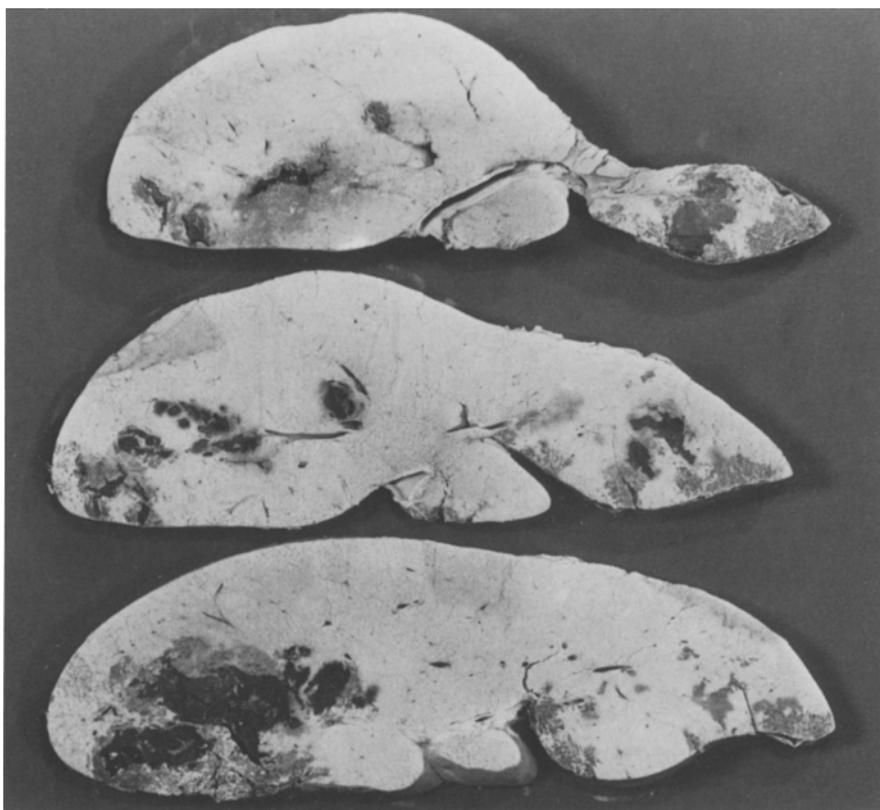


Abb.1. Leber des vorgestellten Todesfalles. Die drei Leberscheiben zeigen überwiegend im linken Lappen Blutungen vom dispers-parenchymalen Typ, in der mittleren Scheibe im rechten Leberlappen Blutungen vom disseminierte-phlebektatischen Typ und in beiden Leberlappen Rhexis-Kavernen

Todesursache: Peliosis hepatis, sekundäre Kapselruptur, innere Verblutung.

Nach dem Autopsiebefund der Leber (Abb. 1) bestanden begründete Zweifel an einer atraumatischen Genese der offensichtlichen Rhexisblutungen. Eine stumpfe Oberbauchtraumatisierung als Effekt der von uns unterstellten Reanimationsmaßnahmen wurde seitens der Kliniker bestritten. Dies war der Anlaß für die gezielten Tierversuche.

Tierexperimentelle Untersuchungen

Zwei männlichen und weiblichen Kaninchen (ca. 4 kg) wurden über sechs Wochen je 5 mg Prednisolon i.m. pro kg/die appliziert und in der letzten Woche zudem 20 mg Aminoguanidine, sowie 10000 IE Heparin pro kg Körpergewicht und Tag.



Abb.2. Artefizielle, atraumatische Leberblutungen eines Kaninchens nach Vorbehandlung mit Prednisolon über 6 Wochen und täglicher Applikation von Heparin und Aminoguanidine in der letzten Woche

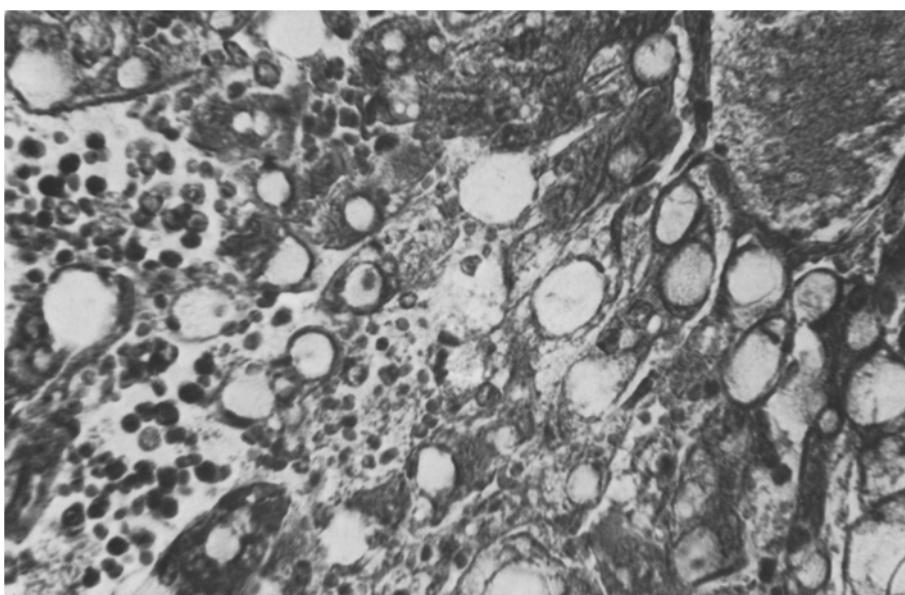


Abb.3. „Fettleber-Hepatitis“ der Kaninchenleber mit parenchymalen Blutungen, HE, 400×

Ergebnisse

Bei allen vier Kaninchen ließen sich eine Peliosis hepatis, eine „Fettleber-Hepatitis“ mit zahlreichen Einzelzellnekrosen, jedoch keine Cholestase feststellen (Abb. 2 und 3). Neben den parenchymal-diffusen Blutungsherden fanden sich ebenfalls in unregelmäßiger Verteilung sphärische Blutungsherde in einzelnen, nicht jedoch in allen Leberlappen. Auch das Ausmaß der Blutungen in den einzelnen Leberlappen war unterschiedlich. Es zeigte kleinherdige blutgefüllte

Lakunen mit Drucknekrosen der unmittelbar umgebenden Hepatocyten – (vorwiegend an den freien scharfen Rändern der Leberlappen) – wie auch ausgedehnte hämorrhagische Zonen, die lediglich noch von einer dünnen subkapillären Parenchymsschicht bedeckt wurden. Sowohl die Blutungen vom parenchymalen, irregulär-dispersen Typ als auch diejenigen vom phlebektatisch-sphärischen Typ wiesen keinen direkten Zusammenhang mit den periportalen Feldern bzw. mit den Zentralvenen der Leberläppchen auf. Lokale Häufungen von basophilen oder eosinophilen Leukozyten ließen sich ebenso wenig erkennen wie von Gewebsmastzellen in den periportalen Feldern bzw. in der Leberkapsel. Zwischen einer mutmaßlichen Entstehungszeit der Peliosis hepatis im vorgestellten Todesfall und der artefiziell induzierten Peliosis hepatis im Tierversuch besteht offensichtlich Koinzidenz.

Diskussion

Nach spitz-scharfer oder stumpfer Oberbauchtraumatisierung sind tödliche Leberblutungen im rechtsmedizinischen Obduktionsgut keine Seltenheit. Sie bekommen jedoch eine außergewöhnliche Bedeutung, wenn sie durch inadäquate überintensive Reanimationsmaßnahmen entstanden und als konkurrierende Todesursache zu diskutieren sind (Paaske et al. 1968; Lignitz et al. 1977; Umach und Unter dorfer 1980; Saternus 1981; Klöss et al. 1983; Kampmann und Bode 1985), oder wenn sie als Folgezustand einer Peliosis hepatis *nicht* erkannt werden und, durch offensichtlich falsche Interpretation als Effekt gewaltssamer Auseinandersetzung gedeutet, zu Fehlurteilen führen.

Lokalisation und Verlauf der eingebluteten Rhexis-Kavernen im Leberparenchym können in Verbindung mit typischen Begleitverletzungen ein wichtiger Hinweis auf einen Reanimationsfolgezustand bzw. auf eine Täterschaft sein. Diese Kriterien sind unter strafrechtlichen Aspekten nicht beweisend, da sie nicht obligatorisch auftreten (Klöss et al. 1983). Auch im vorgestellten Casus ließen sich autoptisch keine Begleitverletzungen feststellen. Nach allgemeinen Obduktionserfahrungen – (vermehrte Brüchigkeit des Leberparenchyms bei Fettleber) – und dem Befund einer „Fettleber-Hepatitis“ war insof fern von einer verstärkten Verletzlichkeit des Organs auszugehen. Im Falle einer vorher bestehenden Peliosis hepatis wäre die Druckfestigkeit der Leber (Fazekas et al. 1971) je nach Ausmaß und Lokalisation solcher atraumatischen Blutungsherde zusätzlich wesentlich vermindert gewesen.

Die Beseitigung begründeter Zweifel an einer atraumatischen Genese von Leberblutungen ist einzig durch die reproduzierbare Induktion einer artefiziellen Peliosis hepatis im Tierversuch zu erwarten. Entsprechende Untersuchungsergebnisse sind uns aus der Literatur bisher nicht bekannt geworden. Die multiplen Einzelzellnekrosen in den parenchymatösen bzw. sphärischen Blutungs herden der Fettleber (Abb. 3 und 4) geben Anlaß zu der Vermutung, daß die Endothelbarriere zum Disséschen Raum primär an diesen Stellen durchlässig geworden ist. Als ursächlich mitentscheidender Faktor wäre z. B. ein *lokaler* Stoffwechseldefekt in den nekrotischen Hepatocyten mit Freisetzung von Histamin denkbar. Dieses Histamin, welches auch vom Endothel selbst, von den von

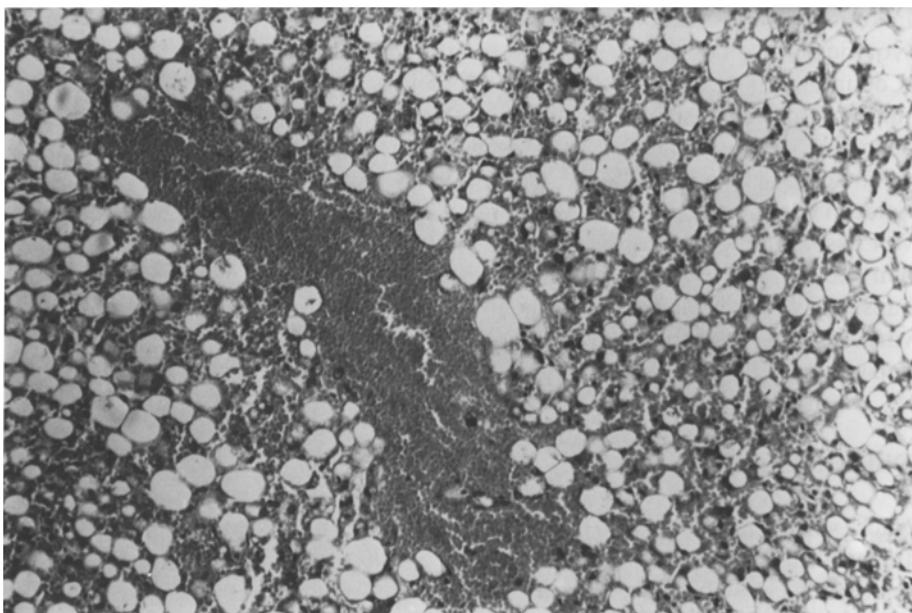


Abb.4. Parenchymatöse Blutungen und Rhexis-Kaverne bei „Fettleber-Hepatitis“ des vor-
gestellten Todesfalles, HE, 120×

Kupfferschen Sternzellen, von Thrombocyten, von Leukocyten, Gewebsmastzellen des Organs, aber auch von Gewebsmastzellen des Peritoneums stammen könnte, wäre dann der Mediator für Hämodiapedese bzw. Hämorrhhexis (Werle und Amann 1956; Antweiler 1962; Uvnäs 1965; Kobinger und Walland 1966; Bodammer und Vogt 1970; Tuomisto 1973; Parwaresch 1976; Behrend 1977; Herzog 1983). Es war das Ziel der eigenen experimentellen Untersuchungen, im Tierversuch am Endothel der Leber-Sinusoide durch lokal anfallendes Histamin eine Membranschädigung zu bewirken, d.h. mit der Folge einer Peliose hepatis.

Nach pharmakologischen Erkenntnissen besitzt Heparin u.a. die für die Immun-Forschung wichtige Eigenschaft, aus Hepatocyten Histaminase (Diaminoxidase) freizusetzen. Sie ist experimentell durch Aminoguanidine zu blockieren (Gross et al. 1952; Schuler 1952; Kobinger und Friis 1961; Lorenz et al. 1967; Hahn und Schmutzler 1967; Giertz et al. 1967; Schmutzler 1968; Schmutzler et al. 1969; Schmutzler et al. 1974). Heparin befindet sich in den Granula der Mastzellen der basophilen und eosinophilen Leukozyten in komplex gebundener Form. Es kann insofern unter pathophysiologischen Bedingungen nur eine begrenzte Menge an Histaminase aktiviert werden. Um nun zu erreichen, daß in der Leber anfallendes Histamin vor enzymatischer Inaktivierung geschützt wird, – so die Arbeitshypothese, – sollte durch Heparin-Provokation zunächst das Histaminase-Reservoir weitgehend entspeichert werden, um sodann die im Blutplasma befindliche Histaminase durch Aminoguanidine zu blockieren. Unter Bezug auf den konkreten Todesfall sind die Kaninchen mit hohen Prednisolon-Dosen über sechs Wochen behandelt worden, in der letzten Woche dann zusätzlich auch mit Heparin und Aminoguanidine. Das

erwartete und letztlich auch erzielte Ergebnis – die Peliosis hepatis bei allen vier Versuchstieren – zeigt wesentliche Übereinstimmungen mit der Human-Pathologie der Peliosis hepatis: „Fettleber-Hepatitis“ (Abb. 3), nebeneinander vorkommende parenchymale diffuse und sphärische Blutungsherde in unregelmäßiger Verteilung im Leberparenchym, Unabhängigkeit der Blutungsherde von den Zentralvenen und periportalen Feldern der Leberläppchen, wie auch die überraschende zeitliche Koinzidenz, diese Blutungen zu produzieren. Die Überprüfung der erhobenen Befunde an Kontrollgruppen der gleichen Tierspezies (Weber und Schillings 1985) läßt keine Hepatotoxizität der einzelnen verwendeten Substanzen erkennen. Nach elektronenmikroskopischer Untersuchung der Blutungszonen sind primär Extravasate im Disséschen Raum durch erweiterte Endothelporen zu beobachten. Sekundär kommt es zum Einbruch dieser Erythrozyten in die vorgeschädigten verfetteten Hepatozyten (Weber und Hollweg 1985). Die vorgelegten tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse bestätigen somit im Sinne einer pathomorphologischen Beweisführung, daß ausgedehnte und unter Umständen tödliche Leberblutungen atraumatischer Genese sein können und auch in nur wenigen Tagen entstehen können. Bei Leberblutungen mit und ohne eindeutige Traumaspuren sollte differentialdiagnostisch an eine Peliosis hepatis gedacht werden.

Literatur

- Antweiler H (1962) Über Phenylbutazon, Mastzellen und Histaminfreisetzung bei der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 243:225
- Behrend H (1977) Funktionelle Morphologie der Mastzelle. Med Habilitationsschrift, Med Fakultät der RWTH Aachen
- Bodammer G, Vogt W (1970) Beeinflussung der Capillarpermeabilität in der Meerschweinchenhaut durch Anaphylatoxin (AT). Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 266:255–260
- Bolck F, Machnik G (1978) Leber und Gallenwege. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd 10, Springer, Berlin Heidelberg New York
- Cooper SW, Kimbrough RD (1980) Acute dimethylnitrosamine poisoning outbreak. J Forensic Sciences 25:874–882
- Cottier H (1980) Pathogenese. Handbuch für die ärztliche Fortbildung, Bd 1 und 2. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Fazekas I Gy, Kósa F, Jobba G, Mészáros E (1971) Die Druckfestigkeit der menschlichen Leber mit besonderer Hinsicht auf die Verkehrsunfälle. Z Rechtsmedizin 68:207–224
- Frimmer M, Herrmann S, Lutz F (1973) Release from the phalloidin poisoned rat liver of a cytotoxic principle producing liver cell swelling, potassium release and hemolysis. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 276:187–197
- Gerlach W (1930) Die Kreislaufstörungen der Leber. In: Henke F, Lubarsch O (Hrsg) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd V/1, S 81–121
- Giertz H, Hahn F, Seseke G, Schmutzler W (1967) Über die Wirkung von Heparin und Aminoguanidin auf den anaphylaktischen, Anaphylatoxin- und Histamin-Schock des Meerschweinchens. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 256:26–39
- Gross F, Schuler W, Tripod J, Meier R (1952) Hemmung der Diaminooxidase (Histaminase) durch Phthalazinderivate. Experientia VIII/6:229–230
- Hahn F, Schmutzler W (1967) Hemmung der anaphylaktischen Histaminasefreisetzung durch Protamin beim Meerschweinchen. Biochemical Pharmacol 16:1523–1531
- Hanser R (1930) Atrophie, Nekrose, Ablagerungen und Speicherungen (sog. Degenerationen). In: Henke F, Lubarsch O (Hrsg) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd V/1:132–147

- Herzog H (1983) Antihistaminika und Ketotifen. In: Schmidt OP (Hrsg) Mastzellenprotection. Antiallergische-antioobstruktive Therapie. Dustri, München-Deisenhofen
- Kampmann H, Bode G (1985) Reanimationsverletzungen im Rahmen der Kausalitätsbegutachtung unklarer Todesfälle. *Z Rechtsmedizin* (in Vorbereitung)
- Kettler LH (1958) Störungen in der terminalen Strombahn. In: Kaufmann E, Staemmler M Bd II/2: 1058–1071 De Gruyter, Berlin
- Klöss Th, Püsche K, Wischhusen F, Welk I, Roewer N, Jungck E (1983) Reanimationsverletzungen. *Anästh Intensivther Notfallmed* 18: 199–203
- Kobinger W, Friis NF (1961) Beeinflussung von Gefäßreaktionen am isolierten Kaninchenohr durch Monoaminooxydasehemmkörper. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 242: 238–246
- Kobinger W, Walland A (1966) Untersuchungen über Capillarpermeabilität am Hund. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 253: 54–55
- Lignitz E, Gillner E, May D (1977) Zur Problematik von Reanimationsschäden mit besonderer Berücksichtigung der Leberruptur. *Prakt Anästh* 12: 523–526
- Lorenz W, Pfleger K, Werle E (1967) Histamin und Histidin-decarboxylasen im oberen Verdauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 258: 150–159
- Paaske F, Hart Hansen JP, Koudahl G, Olsen J (1968) Complications of closed-chest cardiac massage in a forensic autopsy material. *Dan Med Bulletin* 15: 325–330
- Parwaresch MR (1976) The human blood basophil. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Popper H, Schaffner F (1961) Die Leber, Struktur und Funktion. Thieme, Stuttgart
- Saternus K-S (1981) Direkte und indirekte Traumatisierung bei der Reanimation. *Z Rechtsmed* 86: 161–174
- Schmutzler W (1968) Das Verhalten der Histaminase, Diaminoxydase und Benzylaminoxydase im Blutplasma von Meerschweinchen und Mensch nach intravenöser Injektion von Heparin. *Klin Wochenschr* 46: 953–956
- Schmutzler W, Goldschmidt O, Bethge KP, Knop J (1969) The release of guinea pig liver histaminase and some of its properties. *Int Arch Allergy* 36: 45–55
- Schmutzler W, Rämsch KD, Dingler W, Lueb R, Vaehsen A (1974) Complex formation of guinea-pig liver diamine oxidase (histaminase) with heparinoids. *Agents and Actions* 4/3: 189–190
- Schoenlank W (1916) Ein Fall von Peliosis hepatis. In: Virchows Archiv Bd 222: 358–364
- Schuler W (1952) Zur Hemmung der Diaminoxydase (Histaminase). *Experientia* VIII/6: 230–232
- Sherlock S (1965) Krankheiten der Leber und der Gallenwege. Lehmann, München
- Tuomisto J (1973) Inhibition by tetrahydroharmane compounds of 5-hydroxytryptamine and histamine uptake in rabbit blood platelets. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 279: 361–370
- Umach P, Unterdorfer H (1980) Massive Organverletzungen durch Reanimationsmaßnahmen. *Beitr gerichtl Med* XXXVIII: 29–32
- Uvnäs B (1965) Der Mechanismus der Histaminfreisetzung aus Mastzellen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 250: 137–149
- Wannagat L (1976) Toxische Leberschäden. Medikamente und Leber. 8. Lebertagung der Sozialmediziner, Bad Mergentheim 1973. Thieme, Stuttgart
- Weber W, Schillings R (1985) Unblocked histamine liberation as one cause of “peliosis hepatis”. European Histamine Research Society, 14th Meeting, Aachen, May 1985. In: *Proceedings*
- Weber W, Hollweg HG (1985) Effect of cellular disseminated histamine liberation in rabbit liver—a study of electron microscopy (TEM). European Histamine Research Society, 14th Meeting, Aachen, May 1985. In: *Proceedings*
- Werle E, Amann R (1956) Zur Physiologie der Mastzellen als Träger des Heparins und Histamins. *Klin Wochenschr* 34: 624–630
- Zimmerman HJ (1978) Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Appleton-Century-Crofts, New York