

## XVII.

**Über einen Fall von herdförmiger biliärer Lebernekrose.**

(Aus dem größten städtischen Krankenhause in Venedig.)

Von

Dr. Andreas Roccavilla,

Assistenzarzt an der anatomisch-pathologischen Abteilung.

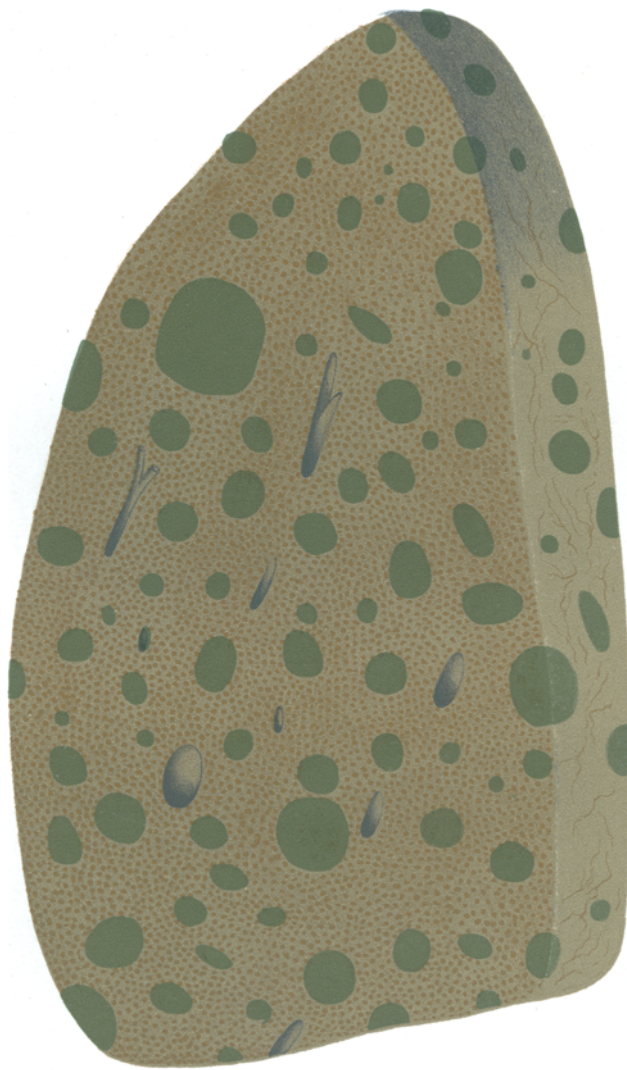
(Hierzu Taf. VIII.)

Die herdförmige, namentlich die spontane Lebergallenpigmentierung findet sich beim Menschen sehr selten und erweist sich daher immer als eine Erscheinung von großem Interesse. Es sei mir daher gestattet, von einem Falle zu berichten, der wegen seiner histologischen Eigentümlichkeit und der Schwierigkeit einer passenden Erklärung erwähnenswert sein dürfte.

An einem seit längerer Zeit an Lungentuberkulose erkrankten und sodann infolge einer sehr rasch verlaufenen Lungen- und Rippenfellentzündung verstorbenen Individuum von 45 Jahren zeigten die mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungen ulzeröse beiderseitige Lungenspitzentuberkulose und graue Hepatisation des rechten mittleren und unteren Lungenslappens mit Fränkelschen Pneumokokken. Die Leber zeigte, obwohl der betreffende niemals an Gelbsucht gelitten, und keinerlei Hindernisse in dem ganzen Verlaufe der äußeren und inneren Gallenwege sich geltend machten, eine eigentümlich pigmentierte Sprenkelung. Auf beiden Oberflächen längs der Ränder und unmittelbar unter der vollkommen glatten und durchsichtigen Kapsel rührt dieses sprenkelige Aussehen von mehreren elliptischen, in Größe und Verteilung verschiedenen eiförmigen Vertiefungen her, die mit linsenförmigen, nicht mehr als 1 bis 2 mm dicken Zonen in Verbindung stehen. In der Tiefe jedoch muß man sie auf zahlreiche kugelige oder ovale Knoten zurückführen, von denen einige Kirschkernegröße erreichen, während die andern sehr klein, fast punktförmig sind; alle aber zeigen eine sehr schöne dunkelgrüne Färbung, haben leicht gebogene Ränder, welche von dem deutlich sich als trüb-kongestioniert abhebenden peripherischen Parenchym scharf abgegrenzt sind. Frische Abstrichpräparate zeigen in den Herden eine außergewöhnliche Menge von braun-grobkörnigem Pigment, das man wahrscheinlich als Gallenpigment betrachten muß. Die Form könnte man deshalb gewissermaßen mit jenem Typus von herdförmiger nekrotischer Leberpigmentierung vergleichen, die nach Wittich unter dem Namen „Apoplexia biliaris hepatis“ bekannt ist, gerade weil deren Pathogenese experimentell festgestellt wurde als nicht unähnlich jener des gewöhnlichen blutapoplektischen Herdes (Charcot-Gombault mittels Ligatur des Gallenganges). Abgesehen aber von dem Fehlen eines die Gallenapoplexie gewöhnlich begleitenden chronischen Ikterus, hätten sich die nekrotischen Herde desselben, die im allgemeinen Hanfkorngröße nicht übersteigen, wenn es sich um eine wahre Gallenapoplexie gehandelt hätte, weit kleiner als die oben beschriebenen und nicht von dunkelgrüner, sondern goldgelber Färbung vorfinden müssen.

Um mich über die Natur dieser Herde und ihre Beziehungen unter sich und zu jenen der wahren Gallenapoplexie zu informieren, habe ich einige histologische und bakteriologische Untersuchungen angestellt:

Die kleinsten Herde erscheinen bei schwacher Vergrößerung als runde oder leicht ovale von der Vena centralis lobuli durchzogene und um dieselbe regelmäßig angeordnete Gewebsgebiete, die größeren jedoch umfassen das ganze Leberläppchen oder auch mehrere benachbarte Läppchen und erweisen sich durch einen analogen Bau als weiter vorgeschrittene Stadien der ersten. Der Prozeß dehnt sich also von der Vena centralis lobuli immer mehr nach der Peripherie des Läpp-



chens aus, bis er die Grenzen erreicht, so daß mehr Läppchen eines und desselben Bezirkes dasselbe Los erleiden und sich schließlich gegenseitig ergänzen. Analoge Anordnungen beobachtet man, wenn auch sehr selten, um die sehr kleinen Pfortaderverzweigungen herum, in denen die lymphatische Scheide fast verschwunden ist; sie fehlen jedoch gänzlich an sonstigen Blut- oder den Gallenwegen. In den Gefäßwänden wie auch im eigentlichen Lebergewebe ist nach der histologischen Untersuchung das Vorkommen von Tuberkelgranulom ausgeschlossen. Bei stärkerer Vergrößerung läßt sich deutlich eine wahrscheinlich spezifisch giftig ansteckende Wucherung des Gefäßbindegewebsapparates des Organs unterscheiden. Innerhalb der Gallenherde zeigen sich die Endothelien der kleinen Zentralvenen gewuchert und verdickt, die mittlere Wand der mittleren und größeren Gefäße ist homogen geworden und in Nekrobiose aufgegangen. Gewöhnlich sind weder in den Blut- noch in den Gallengefäßen Stauungen vorhanden. Ausgedehnt und verschieden sind die degenerativen Parenchymveränderungen; meistens handelt es sich um einfach trübe oder trübfettige und ziemlich fortgeschrittene Schwellung oder auch um eine vakuoläre hyaline und pigmentäre Metamorphose; diese befindet sich in den nekrotischen Herden, jene innerhalb des intermediären Parenchyms.

Diese Befunde zeigen sich auch am kubischen Epithel der Gallenbahnen und an dem platten Epithel der kleinsten Gallenhaargefäße. Diese zeigen außerdem da und dort eine leichte Wucherung, jedenfalls jedoch ungenügend, um das Lumen des betreffenden Kanals, wenn auch nur teilweise, zu verstopfen. Die Schwere und Ausdehnung dieser Ernährungsstörungen scheinen mit der Quantität und Verteilung eines Pigments im Verhältnis zu stehen, das das Herdzentrum einnimmt. Je mehr diese Schädigungen von der Peripherie zum Zentrum fortschreiten, desto intensiver werden sie und wechseln gleichzeitig Aussehen und Bedeutung. Daher kommt es, daß, während man an der Herdperipherie und noch besser im Zwischengewebe die Kerne noch deutlich zu unterscheiden vermag und im trüben, angeschwollenen Protoplasma kaum einige spärliche Pigmentkörnchen sich vorfinden und so die Zelle, wenig beeinträchtigt, die eigene Lebensfähigkeit aufrechterhält, bei allen Zellen innerhalb der Herde eine weitgehende Degeneration stattfindet, eine gänzliche jedoch im Zentrum der größeren und älteren Knoten, wo sich eine typisch nekrotische Gewebseinschmelzung geltend macht. Das vorerwähnte Pigment ist körnig, von grünlichgelber Färbung und bei noch lebenden Elementen vollkommen und ausschließlich endozellulär. In der Tat ist es in den mikroskopisch kleinsten Herden oder ganz am Rande der größeren innerhalb der Leberzellen körnchenartig um den Kern herum verteilt, und auch bei stärkster Vergrößerung gelingt es nie, einige freie Körnchen innerhalb der nekrotischen Stellen der Gallenkapillaren oder von den Kuppfer'schen Zellen umschlossen zu entdecken. In den größten Herden und vor allem gegen das Zentrum nimmt das von einem netzförmigen Protoplasmarest gestützte Pigment nach und nach die ganze Zellmasse ein, ohne jedoch die Grenzen zu überschreiten und auch ohne zu verhindern, daß die Grenzen zwischen den einzelnen Elementen sich sehr gut unterscheiden lassen. Es ordnet sich an in wirklichen Haufen grober Granulationen, die die Lichtstrahlen stark brechen, kugelig oder eiförmig und von dunkelockergelber Färbung sind, und verwandelt zuletzt das ganze Leberelement gleichsam in eine Zusammenballung von feinstem braunen und glänzenden Sande. Nicht alle Zellen sind davon gleicherweise angefüllt; viele entbehren dieselben ganz, andere enthalten nur sehr geringe Mengen davon. Nur in dem ganz zentralen Teile der größeren Herde breitet sich um sie herum, der eingetretenen Dehiszenz der nekrotisierten Zellen wegen, das Pigment frei aus, indem es die Gewebsstruktur völlig zerstört und hier, wie es an einem großen Knoten längs des hinteren Randes des Lappens II geschehen ist, bestrebt ist, das Leberparenchym selbst in eine Masse von sehr feinkörniger Pigmentkolliquation zu verwandeln. Wo auch der Sitz des Pigments sei, es zeigt immer die mikrochemischen Merkmale des gewöhnlichen Gallenpigments. Obwohl an einem metapankreatischen (toxischen wie embolischen) Herdursprung nicht zu zweifeln war (zumal es sich bei der metapankreatischen Nekrose fast immer um eine Fettdegeneration handelt), so hielt ich es doch für angebracht, die Pankreaszellen oder die Reste derselben sowohl im Innern der kleinen Venen (namentlich Pfortaderblutgefäße) wie auch in ihrer unmittelbaren Peripherie sorgfältig zu untersuchen, was jedoch einen gänzlich negativen Erfolg hatte.

Offenbar handelt es sich im vorliegenden Falle um eine langsam fortschreitende Metamorphose der Epithelzellen infolge einer Gallenpigmentabsetzung, die nach Aussehen und Entstehung von der sogenannten „Apoplexia biliaris hepatis“ völlig verschieden ist. Auch in histologischer und ätiologischer Hinsicht weicht sie daher bedeutend von dieser letzteren ab. Die Herde dieser letztgenannten Art werden gewöhnlich als Flächen beschrieben, deren zentraler, von Leberzellen völlig freier Teil aus einem Netz besteht, in welchem die engeren Maschen von anderen weiteren umschrieben sind, deren Trabekolaturen das Aussehen sehr unregelmäßiger Fasern annehmen und nach einigen Autoren eine gelbe, unförmige, jeder Färbesubstanz widerstehende, die oben erwähnten Maschen ausfüllende Masse umgeben, nach andern aber geradezu daraus bestehen (Carnot und Harvier). Die gelbe Substanz, welche anstatt unförmig feinkörnig sein kann und es öfter auch ist, erweist sich als Gallenpigment; die Räume, in denen sie enthalten ist, begrenzenden Maschen bestehen aus Pigment oder stellen vorher existierende Blutgefäße (Foa und Salvioli) oder die retikuläre Zone der Leberzellen (Chambard) oder auch Trümmer beider dar (Gouget). Von der Peripherie zum Zentrum des Herdes wurden aufeinanderfolgend angetroffen:

Innerhalb der Herde eine unter den Zellen liegende und längs der Gallenkapillaren strahlig angeordnete Pigmentinfiltration; innerhalb und außerhalb der Zellen findet sich grobkörniges Pigment und ganz gegen das Zentrum nekrotische Zellauflösung. Im erwähnten Falle jedoch beginnt und erhält sich für einige Zeit die Ablagerung des Gallenpigments ausschließlich endozellulär; außerdem strebt die totale nekrotische Zersetzung, an sich sehr selten, nach Kolliquation, ja sogar nach einfacher Verschmelzung.

Auf diesen Fall lassen sich daher nicht die bezüglichen Hypothesen über Gallenstauung (Charcot und Gombault; Foa und Salvioli = degenerative Stauungserscheinungen), wohl aber die Annahme einer primären Gefäßernährungsstörung (kolloidale Umwandlung der mittleren Wandhülle der tiefen, kleineren Arterien und Endothelwucherung der Intima derselben Gefäße) und besser noch die Annahmen von Ruppert und Steinhaus anwenden, nach welchen die Zerstörungsflächen von schweren Ernährungsstörungen der Leberzelle abhängen würden, die geeignet wären, ihre Pigmentmetamorphose zu beschleunigen. Zieht man in der Tat die eigenartige Anordnung des Gallenpigments in den Herden in Betracht, so kann man seine Entstehung nur für autochthon, aktiv und ausschließlich endogen halten. Es bleibt dann nur die Frage offen, ob die Zellenveränderungen als primär oder sekundär zur Pigmentbildung zu betrachten sind, ob nämlich die gleichzeitig zu einer gezwungenen und in ihren einzelnen Phasen unharmonischen Arbeit getriebene Ernährungsstörung der Zelle zur Pigmentsättigung und damit zur Nekrose führt oder ob gerade die der Notwendigkeit einer übertriebenen Verarbeitung (toxischen Hämolyse) folgende Sättigung als der primäre Ursprung der trophischen Veränderungen und der pigmentären Metamorphose der Zellen anzusehen ist. Von beiden Hypothesen scheint die erstere die angebrachtere. Es wäre in der Tat unlogisch, in der beschriebenen Leber jed-

wede den charakteristisch nekrotischen zuletzt konstatierten Erscheinungen vorangehende degenerative parenchymatöse Läsion auszuschließen, einmal wegen der Natur und Langwierigkeit der tuberkulösen Infektion, sodann wegen der offenbar toxischen Veränderungen, die innerhalb der Leberzellen, des Bindegewebes und der Gefäßwände konstatiert wurden. Noch mehr kann man sich von der degenerierten Natur der parenchymatösen Funktion leicht überzeugen durch die Untersuchung der im Anfangsstadium infiltrierten Leberzellen. Innerhalb derselben beginnt nämlich das Pigment sich unmittelbar am Kerne zu sammeln, und zwar in Gestalt von einem oder zwei winzig kleinen, im mehr oder weniger tief veränderten Zytoplasma eingenisteten Körnchen. Es erscheint daher unzulässig, den Ursprung der in der Degeneration so weit vorgeschrittenen vorerwähnten Parenchymläsionen in der so kleinen Pigmentablagerung zu suchen. Wenigstens gilt das für den vorliegenden Fall; aber sehen wir auch von ihm ab, so erweist es sich weit leichter, auch für die echte „Apoplexia biliaris hepatis“, die Pathogenese zu verstehen, wenn man sie in einer ersten Zeit dem Ikterus und der chronischen Gallenstauung, so die parenchymatösen wie auch die arteriellen und angiocholischen Gefäßveränderungen, und diesen letzteren selbst dann in einer zweiten Zeit zuschreibt, sowohl die Gallenextravasation wie die Pigmentmetamorphose der in ihrem Stoffwechsel schon tief veränderten Zellen.

Die direkten Ursachen der vorliegenden Befunde und ihrer Außergewöhnlichkeit selbst sind nach meiner Meinung nicht in einer einzelnen Tatsache, sondern in der ganzen anatomisch-pathologischen Gesamtheit der Krankheit zu suchen, welcher der Patient erlag. Da eine Ursache für eine Gallenstauung völlig fehlte, so läßt sich die Pigmentablagerung nur mit dem Mechanismus einer endozellulären Stauung gallenbildender Substanz erklären. Diese letztere, die sich durch rasche septikämische Hämolyse eines seit längerer Zeit dyskrasischen Blutes im Blutkreisläufe angehäuft hat, würde aus der Leberzelle nicht ausgetrieben werden können, weil sich darin der Zustand funktioneller Insuffizienz, in welchem sie sich wegen der tuberkulösen Toxikämie befand, infolge der neuen Infektion (Pneumonie) verschlimmert hat. Diese Annahme gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, weil die Pigmentinfiltration, wenn sie sich auch innerhalb der nekrotischen Herde verdichtet, sich doch auch innerhalb mehrerer einzelner oder zu Gruppen vereinigter Leberzellen zerstreut vorfindet. Weiterhin spricht für sie der Umstand, daß, in der Annahme einer embolischen Pneumokokken- oder Tuberkelbazillenübertragung in die Leber und ihrer pathogenetischen Wirkung, die obengenannten degenerativen Veränderungen hervorzubringen, die Untersuchung der Fränkel'schen Pneumokokken und der Tuberkelbazillen innerhalb der kompakteren wie auch der verflüssigten Herde ausgeführt wurde und die Untersuchung selbst wohl deren Vorhandensein erwies, jedoch in so unbedeutender Menge und in einer Anordnung in Beziehung auf die Herde selbst, daß man vernünftigerweise zwischen der nekrotischen Veränderung und ihrem Dasein keinen direkten pathologischen Zusammenhang annehmen kann. Sie fanden sich spärlich und verstreut sowohl in den nekrobiotischen Herden als auch in dem dazwischenliegenden Parenchym, bald an einem

Zellenpol oder außerhalb der Zelle und bald im Protoplasma, gerade unter dem körnigen Pigmenthaufen. Bei der Umwandlung zu Herden der pigmentären Nekrobiose sollten gewiß die Gefäßernährungszustände und ihre demgemäße größere Durchgängigkeit zu den zirkulierenden Toxinen Einfluß haben. Diese Toxine könnten sich, obwohl sie frei im Blute der Leber kreisen, überall um die Gefäße anhäufen, indem sie hier mehr als andernorts auf die Ernährung der betreffenden Elemente einen Einfluß ausüben. Die hepatischen Venen und mehr noch ihre Wurzeln sind die Gefäße, um welche am häufigsten und schärfsten die Toxinsättigung stattfindet, da sie eine eigene lymphatische Scheide entbehren und in unmittelbare Beziehungen zu den stark und doppelseitig erkrankten Lungen treten.

Fassen wir die Ergebnisse des Falles zusammen, so führt er zu den folgenden Schlußsätzen:

1. Neben der eigentlichen Apoplexia biliaris hepatis, herrührend von chronischem Stauungsikterus und Rhexis zahlreicher Gallenkapillaren, existiert eine Form von biliärer herdförmiger Lebernekrose, der ersteren sehr ähnlich, aber morphologisch und pathogenetisch nicht identisch. Sie nimmt ihren unmittelbaren Ursprung von der aus verschiedenen Ursachen hervorgegangenen funktionellen Veränderung der Leberzellen, die auf einer mehr oder weniger ausgedehnten Gruppe von trophisch veränderten, aber immerhin noch lebenden Zellen stattfindet; ihre indirekte Genesis beruht auf dem größeren Bedürfnis, sich von der mit hämolytischen Produkten gesättigten Blutmasse zu reinigen; diese Produkte können sich in ihr ursprünglich gebildet haben oder sekundär aus den elektiv-hämolytischen Organen (Milz, Knochenmark) dahin gelangt sein.

2. Unter den lokalen und allgemeinen Ursachen dieser Krankheit sind die chronischen, homo- und heterogenen Intoxikationen die häufigsten.

3. Die Pigmentmetamorphose der Leberzellen muß man im Gegensatz zu dem, was neuerdings geschrieben wurde, als den Exponenten eines tief veränderten Ernährungszustandes der Zelle selbst ansehen, d. h. als den Ausdruck einer primär als solche festgesetzten Degeneration, welche aus ganz andern Ursachen entsteht als die Pigmentinfiltration im eigentlichen Sinne des Wortes.

4. Von dieser Form herdförmiger biliärer Lebernekrose hämolytischen und degenerativen Ursprungs kann auch ein um die Gefäße herum sich zeigender Typus vorkommen. Die unmittelbaren Gründe dieser Anordnung muß man in degenerativen Verletzungen der Gefäßwände, die prädisponierenden Faktoren in Störungserscheinungen des hämodynamischen lokalen und allgemeinen Gleichgewichts suchen.

#### Literatur.

1. v. Wittich, Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1875. — 2. Charcot et Gombault, Arch. de Phys. 1872, p. 282. — 3. Chambard, Arch. de Phys. 1877. — 4. Gouget, Thèse de Paris 1894/95. — 5. Foà e Salvioli, Arch. p. le Scienze mediche 1878. — 6. Ruppert und Steinhaus, Ztbl. f. path. Anat. u. allg. Path. 1897. — 7. Giraudet, Journ. de Phys. et de Path. générale, Janv. 1906. — 8. Carnot et Harvier, Arch. de Méd. expériment. et d'Anat. path. 1907. — 9. Payr und Martina, D. Ztschr. f. Chir. 1906, Bd. 83.