

(Aus dem pathologischen Institut der Allgemeinen Poliklinik in Wien [Vorstand:
Prof. Dr. C. Sternberg].)

Über Leberveränderungen nach Mischnarkosen. Ein Beitrag zur Deutung postoperativer Todesfälle.

Von

Dr. Hans Schnitzler,
Assistent.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juli 1922.)

Unter den unglücklichen Ausgängen operativer Eingriffe ist es eine kleine Gruppe von Fällen, deren Erklärung dem Kliniker wie dem Pathologen nicht geringe Schwierigkeiten bereitet. Es handelt sich um Kranke, die nach einem operativen Eingriff zunächst entsprechendes Wohlbefinden aufweisen, einige Zeit später, nach 1, 2 oder auch mehreren Tagen, plötzlich und ohne nachweisbare Ursache verfallen und ziemlich rasch unter Erscheinungen von „Herzschwäche“ zugrunde gehen. Der klinische Befund ist während dieser Erkrankung bisweilen ganz negativ, bisweilen finden wir verschiedene Symptome notiert, wie Temperatursteigerung, Ikterus, Trübung des Sensoriums usw. Der Obduktionsbefund ist wenig charakteristisch. Er besteht im wesentlichen in einer degenerativen Verfettung parenchymatischer Organe, vor allem der Leber, doch auch der Nieren und des Herzmuskels. Bei der Dürftigkeit der klinisch und pathologisch-anatomisch nachweisbaren Veränderungen unterliegt die Deutung solcher Fälle, wie gesagt, großen Schwierigkeiten, um so mehr, als es sich hierbei um ganz verschiedene Grundkrankheiten handeln kann und weder die Art derselben noch die Art des operativen Eingriffes, noch Operationschock, Blutverlust, Infektionen usw. eine Erklärung für den traurigen Ausgang zu geben vermögen. Das einzig Gemeinsame aller dieser Fälle ist nur der Umstand, daß ein operativer Eingriff in Allgemeinmarkose vorgenommen worden war. Und in der Tat zeigte *E. Fraenkel*, daß das in allen diesen Fällen zur Narkose verwendete Chloroform die Ursache des ungünstigen Krankheitsverlaufes sei, daß der Tod in diesen Fällen eine Spätwirkung des Chloroforms darstelle. Die meisten Autoren, die nach *Fraenkel* über solche Fälle berichteten, schlossen sich seiner Ansicht an, in neuerer Zeit hat allerdings *Fahr* diese Erklärung der Spättodesfälle nach Operationen in Zweifel gezogen.

Im folgenden möchten wir nun zu der Frage der Spättodesfälle nach Operationen und zur Frage der Chloroformwirkung auf die Leber auf Grund sechs einschlägiger Beobachtungen Stellung nehmen. Unsere Beobachtungen erscheinen uns auch dadurch bemerkenswert, daß es sich nicht um reine Chloroformnarkosen, sondern um Mischnarkosen handelt, bei welchen, soweit wir die einschlägige Literatur überblicken, tödliche Nachwirkung bisher nicht beschrieben wurde.

Fall 1. Hedwig F., 33 Jahre alt. Diagnose: Graviditas tubaria rupta. Am 5. VI. 1920 Laparotomie in Narkose (Zusammensetzung des Narkosegemisches: 3 Teile Chloroform, 1 Teil Äther, 1 Teil Alkohol = Billroth-Mischung). Die Operation dauerte ca. 20 Minuten, der Verbrauch an Narkoticum betrug ca. 25 g des Gemisches, was etwa 15 g Chloroform entspricht. Bei der Operation wurde die linke rupturierte Tube reseziert. In der Bauchhöhle fanden sich ca. $\frac{3}{4}$ l flüssigen Blutes und Koagula (bakteriologisch steril befunden). Die Pat. verbrachte die folgende Nacht gut; auch für den nächsten Tag verzeichnet die Krankengeschichte Wohlbefinden und kräftigen Puls. Am 7. VI. traten starke Schmerzen auf, Pulsfrequenz 136, es besteht merkliche Unruhe. Wegen dieser Erscheinungen wird neuerlich laparotomiert, doch ist das Ergebnis völlig negativ: keine Peritonitis, keine Blutung (Dauer dieses Eingriffes, sowie Verbrauch an Narkoticum noch geringer als vor 2 Tagen). Am nächsten Tag beträgt die Temperatur 38,6, Puls 130. Der Allgemeinzustand ist relativ gut. Nachmittag wird die Kranke wieder unruhig, verfällt rasch. Später tritt Somnolenz ein, in der Nacht Exitus.

Obduktionsbefund (Prof. Sternberg): Anaemia universalis acuta gravis. Oedema cerebri acutum et Hydrocephalus acutus. Hepatitis haemorrhagica? Status post resectionem tubae sinistrae propter graviditatem tubarium ante dies IV factam. Residua haematoceles cavi Douglasi.

Die Leber wesentlich kleiner, namentlich der linke Lappen beträchtlich verkleinert, sehr schlaff, mit einer größten Breite von 22 cm, wovon auf den linken Lappen 5 cm, auf den rechten 17 cm entfallen. Höhe des rechten Lappens 19 cm, des linken 12 cm. Gewicht der Leber 1000 g. Die Oberfläche ist glatt, sehr blaß, weiß-gelblich, allenthalben durch kleinere und größere landkartenartig begrenzte, blaßrote Flecken und Streifen marmoriert, die stellenweise ziemlich ausgedehnt sind. Am oberen Rande des linken Lappens ein dunkelroter, unscharf begrenzter Fleck. Am Durchschnitt ist das Gewebe sehr blaß, hellgelb und gleichfalls überall rot gefleckt. Die einzelnen Lobuli sind im allgemeinen gut erkennbar, erscheinen im rechten Lappen deutlich vergrößert, offenbar stark fetthaltig. Im linken Lappen sind die Lobuli ebenfalls gut erkennbar, jedoch wesentlich kleiner als im rechten, auch weniger fetthaltig. An den Gallengängen, sowie an der Porta hepatis keine Veränderung.

Histologischer Befund: Die einzelnen Lobuli sind oft auffallend groß und meist nur undeutlich voneinander abgrenzbar. Durchwegs hebt sich der zentrale Anteil der Läppchen durch eine intensive Färbbarkeit mit Eosin von den peripheren Anteilen ab. Die Zentralvenen sind ziemlich weit. Die in ihrer unmittelbaren Umgebung gelegenen Anteile der Leberzellbalken werden von großen, polygonalen Zellen mit entsprechend großem, gut färbbarem, rundem Kern und reichlichem, mit Eosin braunrot gefärbtem, trübem Protoplasma gebildet. In manchen dieser Zellen, im allgemeinen aber nur spärlich, finden sich kleine runde Lücken im Zellprotoplasma. Weiter peripherwärts nehmen diese Lücken an Zahl und Größe immer mehr zu (Abb. 1), so daß in den peripheren Anteilen des Läppchens die die Balken zusammensetzenden Zellen von zahlreichen, durchwegs kleinen Lücken durchsetzt sind, zwischen welchen nur spärliche, fädige Protoplasmareste erhalten

sind. Die Lücken zeigen im allgemeinen keine Neigung zur Konfluenz, nur ausnahmsweise finden sich große, den Zelleib zum größten Teil einnehmende Vakuolen, meist jedoch erscheint das Protoplasma wabig, wie gesiebt. Auch in diesen Zellen ist der Kern ziemlich zentral gelegen, von entsprechender Größe und gut färbbar. In den meisten Läppchen findet sich in der äußersten Peripherie angrenzend an die interlobulären Septen eine Reihe von Zellen, deren Protoplasma in gleicher Weise, wie im zentralen Anteil beschrieben, braunrot oder auch hellrot gefärbt ist und nur vereinzelte kleinste Lücken enthält oder solche auch ganz vermissen läßt. Die zwischen den gut färbbaren Leberzellbalken im Zentrum der Läppchen gelegenen Capillaren enthalten reichlich rote Blutkörperchen. In den peri-

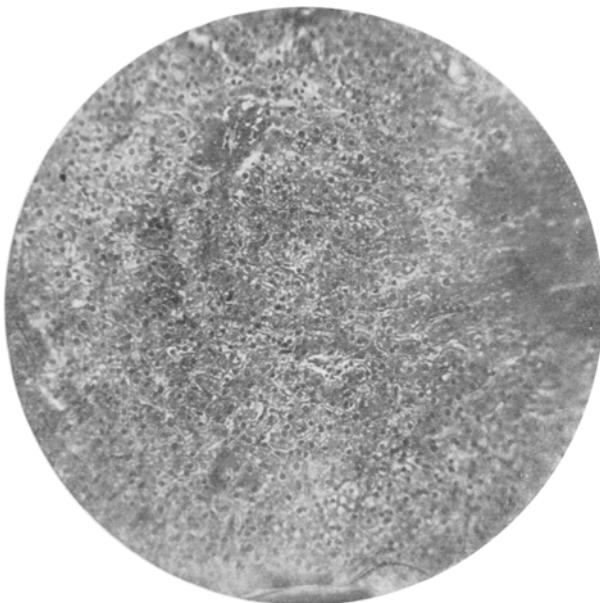


Abb. 1.

pheren Anteilen dagegen sind die Capillaren kaum erkennbar, da die von Lücken durchsetzten Leberzellen unmittelbar aneinander zu grenzen und sich zu berühren scheinen. Nur in wenigen Läppchen werden auch die zentralen Anteile von Zellen mit wabigem Protoplasma gebildet, zwischen welchen nur da und dort in unmittelbarer Umgebung der Zentralvene noch eine gut erhaltene Leberzelle zu sehen ist. Die interlobulären Septen sind im allgemeinen schmal, nur in größeren Septen sieht man ab und zu kleine, streifenförmige Anhäufungen kleiner, einkerniger Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten. An den Gallengängen ist keinerlei Veränderung (Sprossung, Vermehrung) zu sehen.

Es handelt sich also um eine 33jährige Frau, die unter Erscheinungen einer schweren inneren Blutung infolge Tubar-Ruptur zur Operation kam. 2 Tage später trat ziemlich plötzlich ein Kollaps ein, für welchen eine sofort vorgenommene Relaparotomie keine Ursache aufdeckte. 4 Tage nach der ersten Operation Exitus. Die Obduktion ergab, ab-

gesehen von den Zeichen einer schweren Anämie, als einzigen bemerkenswerten Organbefund eine schwere Veränderung der Leber. Dieselbe war verkleinert, leichter, sehr schlaff und auffallend gelbrot marmoriert, so daß an eine Hepatitis haemorrhagica als Ausdruck einer Eklampsie (allenfalls ohne Krämpfe) gedacht wurde. Die histologische Untersuchung zeigte jedoch, daß diese Annahme nicht zutraf, daß vielmehr eine schwere degenerative Verfettung des ganzen Organes vorlag, wie wir sie bei manchen tödlichen Vergiftungen anzutreffen gewohnt sind.

Fall 2. Pauline S., 26 Jahre alt. Diagnose: Pyosalpinx, Myoma uteri. Am 30. XII. 1920 wurde, da sich die beiderseitigen Adnexe als schwer verändert erwiesen, die Radikaloperation in Narkose ausgeführt (Dauer 1 Stunde 30 Minuten, Verbrauch an Narkoticum 50 g Billroth-Mischung, was einem Chloroformverbrauch von 30 g entspricht). Die Krankengeschichte berichtet über den weiteren Verlauf: Am 31. XII. Temperatur 38,8°, Puls 120. Am 1. I. Temperatur 39°, Puls 110. Mehrmals Erbrechen. Die Haut und die Scleren zeigen subikterisches Kolorit, Abdomen weich. In der Nacht starke Unruhe. Am 2. I. ist der Ikterus stärker ausgeprägt, Puls sehr schwach. Die Pat. reagiert nicht auf Anruf. Am Nachmittag wird der Puls immer schlechter, der Ikterus stärker. Am Abend tritt der Exitus ein.

Bei der Obduktion (Prosek.-Adj. Dr. Schwarz) fand sich in der rechten Beckenhälfte ca. $\frac{1}{4}$ l flüssigen Blutes. Die inneren Organe zeigten mäßige Anämie. Die Leber bot das Bild einer ikterischen Fettleber (Safranleber) und hatte normale Größe, glatte Oberfläche und erheblich vermindertere Konsistenz. An der Abtragungsstelle des Uterus fand sich ein etwa hühnereigroßer Absceß.

Die histologische Untersuchung der Leber ergab folgenden Befund.

Soweit die einzelnen Läppchen voneinander abgrenzbar sind, erscheinen sie auffallend groß, meist ist aber eine Abgrenzung nicht möglich. Die Zentralvenen sind ziemlich weit. Der Aufbau der Läppchen aus radiären Zellbalken ist größtenteils verwischt. Letztere sind vielfach aufgelockert, so daß die Läppchen sich aus ziemlich regellos angeordneten Leberzellen zusammensetzen. Im zentralen Teil der Läppchen sind die Zellen im allgemeinen hell, mit Eosin blaßrot gefärbt, während sich in der Peripherie eine Zone wechselnder Breite findet, in welcher die Leberzellen größtenteils dunkler färbbar sind. Aber auch zwischen den blaßgefärbten Zellen in den zentralen Anteilen der Läppchen finden sich verstreut intensiver färbbare Zellen, oft schon in unmittelbarer Umgebung der Zentralvene, welche im allgemeinen einen großen, intensiv gefärbten Kern und ebenso ein intensiv gefärbtes Protoplasma besitzen, das reichlich goldgelbes, feinkörniges Pigment einschließt. Der Leib der helleren Zellen ist vielfach von kleinen Lücken durchsetzt, das zwischen ihnen befindliche Protoplasma trüb, wie bestäubt. Bei Sudanfärbung finden sich an Stelle dieser Lücken leuchtend rote, kleinste Tröpfchen oder Körnchen. Sehr oft enthalten auch die Zellen in der Peripherie der Läppchen kleine Fettropfen in großer Zahl. Zwischen diesen Zellen finden sich an verschiedenen Stellen des Läppchens, teils in der Umgebung der Zentralvene, teils in der intermediären Zone, sowie auch in der Peripherie kernlose Protoplasmeschollen, die meist unscharf begrenzt sind und in der Regel mit Eosin nur schwach rosa gefärbt erscheinen. Bisweilen sind diese kernlosen Elemente zu kleinen Gruppen zusammengelagert, so daß helle Inseln im Läppchen zustande kommen. An anderen Stellen ist die Anordnung der Leberzellen zu Balken ziemlich gut erhalten. Letztere werden von auffallend großen Leberzellen gebildet, die einen sehr großen, intensiv färbaren Kern, manchmal auch zwei Zellkerne enthalten und ein reich-

liches, mit Eosin homogen rot gefärbtes Protoplasma besitzen. Auch in diesen Anteilen der Leber finden sich die gut erhaltenen, zu Balken aneinander gereihten Zellen am besten in der peripheren Zone, angrenzend an das interlobuläre Ge- webe, entwickelt. In den interlobulären Septen findet sich stellenweise eine ge- ringfügige Infiltration mit kleinen, einkernigen Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten. Die Capillaren der Läppchen sind fast durchwegs ziemlich eng. Eine Gallengangswucherung ist nicht nachweisbar.

Die Beobachtung betrifft also eine 26jährige Frau, bei welcher wegen Uterus-Myomen und beiderseitiger entzündlicher Adnexerkrankung eine Totalexstirpation vorgenommen wurde. 2 Tage nach dem Eingriff traten Erbrechen und Ikterus auf, welch letzterer allmählich an Inten- sität zunahm. $3\frac{1}{2}$ Tage nach der Operation trat der Tod ein. Auch in diesem Falle ergab die Obduktion fast ausschließlich Veränderungen an der Leber, welche das Bild der ikterischen Fettleber darbot. Histo- logisch fanden sich schwere Veränderungen des Parenchyms, die regel- mäßige Anordnung der Leberzellen zu radiären Bälkchen war aufgehoben, die Zellen zeigten teils trübe Schwellung, teils degenerative Verfettung. Außerdem fanden sich in zahlreichen Läppchen bald mehr zentral, bald peripher oder in der intermediären Zone kleine Nekrosen.

Fall 3. Hermine P., 48 Jahre alt. Diagnose: Carcinoma cervicis. Radikal- operation am 5. I. 1920 (Dauer der Operation 1 Stunde 50 Minuten, Verbrauch an Narkoticum 60 g Billrothmischung, entspricht 36 g Chloroform). Die Kranken- geschichte vermerkt am Tag der Operation: Temperatur $37,8^\circ$, Puls 100, arrhyth- misch. Am Tage darauf steigt die Temperatur bis $39,5^\circ$, die Pulsfrequenz auf 120. Das Abdomen ist aufgetrieben. Die Kranke ist somnolent. In der Nacht Exitus letalis.

Obduktionsbefund (Prof. Sternberg): Atrophia hepatis flava acuta. Status post exstirpationem uteri et vaginae propter carcinoma portionis cervicalis factam. Insufficiencia valvulae mitralis gradus ex endocarditide obsoleta.

Die histologische Untersuchung der Leber ergibt folgenden Befund: Die Struktur der Leber ist in einzelnen Partien stark verwischt, indem die Läppchen voneinander kaum abgrenzbar sind und innerhalb derselben eine radiäre Anordnung der Zellen zu Balken völlig fehlt. Die Leberläppchen (Abb. 2) setzen sich vielmehr aus regellos, teils dichter, teils lockerer beisammenliegenden, relativ großen, runden oder ovalen, auch polygonalen Zellen mit trübem, wie bestäubtem, mit Eosin blaßrot gefärbtem Protoplasma zusammen, von welchen einzelne einen kleinen exzentrisch gelegenen Kern besitzen, die Mehrzahl jedoch kernlos ist und oft nur schollige, ungleichmäßig fleckig gefärbte Gebilde darstellt. Nur spärlich liegen zwischen diesen Zellen einzeln oder in größeren Gruppen größere Zellen mit ziem- lich großem, gut farbbarem Kern und einem von zahlreichen Lücken durchsetzten Zelleib, in welchem das Protoplasma auf schmale, fädige Spangen zwischen den Lücken reduziert ist. Meist sind in diesen Anteilen die Leberläppchen in ihrer ganzen Ausdehnung in der beschriebenen Weise verändert. Hier und da sieht man aber in ihrer äußersten Peripherie, unmittelbar angrenzend an die interlobulären Septen, einzelne kleine Bruchstücke von Zellbalken, welche aus Leberzellen mit relativ reichlichem Protoplasma und ziemlich großem Kern bestehen. Die Capillaren enthalten, namentlich im peripheren Teil der Läppchen, doch auch sonst auf- fallend reichlich polynukleäre Leukocyten, bisweilen mit pyknotischen Kernen, daneben auch Lymphocyten. Stellenweise bilden diese Zellen auch kleine, lockere

Anhäufungen. Die *Kupfferschen Sternzellen* sind sehr deutlich sichtbar und erscheinen von der Capillarwand stellenweise abgehoben. In anderen Anteilen der Leber ist die Struktur ziemlich gut erhalten. Der größere Teil der Läppchen setzt sich aus mehr weniger regelmäßig radiär angeordneten, einer Zentralvene zustrebenden Bälkchen zusammen. Das Protoplasma der dieselben aufbauenden Zellen ist von zahlreichen kleinen Lücken, Fetttröpfchen entsprechend, durchsetzt. In den Randpartien solcher Läppchen findet sich häufig eine oft das ganze Läppchen umgreifende Zone, in welcher die radiäre Anordnung der Zellen fehlt, vielmehr regellos durcheinander gewürfelt einzelne erhaltene Leberzellen, vorwiegend aber

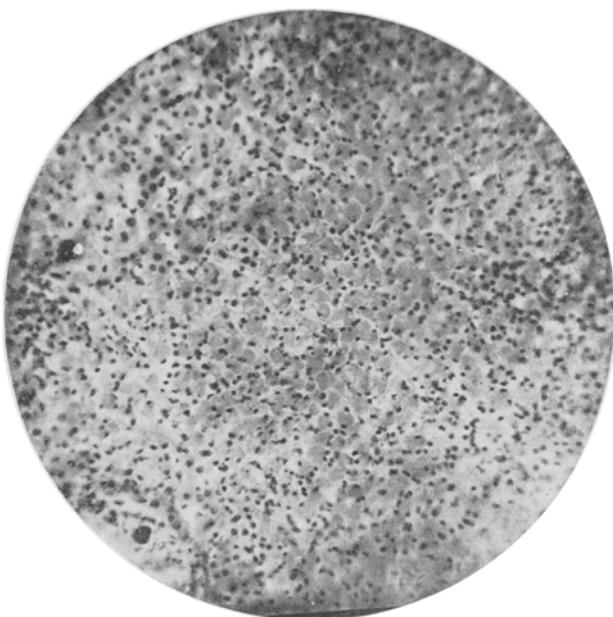


Abb. 2.

kernlose, schollige Gebilde der früher beschriebenen Art liegen. Ausdehnung und Lage dieser Zone ist in den einzelnen Läppchen recht verschieden. Oft ist sie sehr breit, so daß der größere Teil eines Läppchens von diesen kernlosen, unregelmäßig angeordneten Gebilden und nur ein kleiner Teil von erhaltenen Leberzellen aufgebaut wird. Manchmal nehmen erstere einen Sektor ein, dessen Spitze bis unmittelbar an die Zentralvene heranreicht, mitunter setzen sich Zentrum und Peripherie aus erhaltenen Zellen mit reichlichen Lücken im Protoplasma zusammen, während die intermediäre Zone von den kernlosen Schollen gebildet wird. Einzelne Läppchen sind in ihrer ganzen Ausdehnung in dieser Weise verändert. Die früher beschriebenen Ansammlungen von polynukleären Leukozyten sind hier nur ganz vereinzelt vorhanden.

In diesem Falle handelte es sich mithin um eine 48jährige Frau, bei welcher wegen eines Cervixcarcinoms die Radikaloperation ausgeführt worden war. An dem der Operation folgenden Tage traten hohes Fieber und Somnolenz auf. In der darauffolgenden Nacht Exitus.

Wieder ergab die Obduktion als wesentlichen Befund eine Leberveränderung, die makroskopisch als akute Leberatrophie angesprochen wurde. In der Tat ergab die histologische Untersuchung ausgedehnten Zerfall der Leberzellen, der jedoch nicht die ganze Leber gleichmäßig betraf, sondern in den verschiedenen Teilen des Organs in verschiedenem Grade entwickelt war und bald nur vereinzelte Teile eines Läppchens (im allgemeinen mehr Peripherie und intermediäre Zone), bald ein ganzes Läppchen einnahm. Daneben bestand auch in diesem Falle schwere parenchymatöse Degeneration und degenerative Verfettung von Leberzellen.

Fall 4. Anna H., 45 Jahre alt. Diagnose: Uterus myomatous. Am 14. VI. 1921 Operation (supravaginale Amputation). Dauer des Eingriffs ca. 25 Minuten, Verbrauch an Narkoticum (Mischung von 2 Teilen Chloroform, 1 Teil Äther, 1 Teil Alkohol) ca. 20 g, was etwa 10 g Chloroform entspricht. Außerdem 10 g Äther. Fünf Stunden nach der Operation erfolgt plötzlich ein Kollaps. Lippen bläulich verfärbt, der Puls ganz klein, doch sind ausgesprochene Zeichen einer inneren Blutung nicht vorhanden (keine Flankendämpfung, der *Douglas*sche Raum palpatorisch leer). Da sich der Zustand trotz Verabreichung einer Kochsalzinfusion und Injektion von Campher und Coffein rapid verschlimmert, wird um 5 Uhr nachmittag (7 Stunden nach der Operation) relaparotomiert. Im Abdomen findet sich eine geringe Menge geronnenen Blutes, im übrigen ist der Befund gänzlich negativ (Dauer dieses Eingriffes 10 Minuten, Verbrauch an Narkoticum etwa 10 g der oben angeführten Mischung = 5 g Chloroform). Neuerliche Verabreichung von Analepticis können den rapid fortschreitenden Verfall nicht aufhalten, so daß es um 10 Uhr abends zum Exitus kommt.

Obduktionsbefund (Prof. Sternberg): Status post amputationem uteri supravaginalem propter myoma factam. Degeneratio parenchymatosa hepatis gravis (*Atrophy hepatis incipiens?*).

Die Leber mit einem Gewicht von 870 g, einem größten Breitendurchmesser von 25 cm, Längsdurchmesser von 15 cm, und einer Dicke von 10 cm, sehr schlaff, mit zugeschrärfsten Rändern. Die Oberfläche ist fahl, blaß, gelbbraun, durch Runzelung der Kapsel, namentlich nahe den Rändern, etwas gefeldert. Am Durchschnitt tritt aus einem großen Ast der V. portae ein drehrunder, schwarzroter, konsistenter Thrombus vor. Die Farbe der Schnittfläche ist auffallend blaß, lichtgelbbraun, nur in der Umgebung des thrombosierten Astes der V. portae in einem größeren, landkartenartigen Bezirk blaßrot gefärbt. Die Läppchenzeichnung ist am Durchschnitt im allgemeinen deutlich, nur in dem beschriebenen blaßroten Bezirk verwaschen. Die einzelnen Läppchen sind anscheinend kleiner, mit deutlicher Zentralvene, die als blaßroter Punkt im Zentrum der Läppchen erkennbar ist, und einer fahlen, gelben Peripherie. Der Stamm der V. portae sowie ihre beiden Hauptäste, ferner die V. cava inf. und die V. hepatica vollständig frei.

Histologischer Befund: Die Leber zeigt in verschiedenen Anteilen ein verschiedenes Verhalten. In einzelnen Partien ist die Läppchenstruktur im allgemeinen gut erhalten, die interlobulären Septen sind breit und von Zügen und Haufen von Lymphocyten oft ziemlich dicht durchsetzt. Die einzelnen Läppchen haben ungefähr normale Größe. Die Zentralvene ist durchwegs ziemlich weit und enthält reichlich weiße Blutkörperchen. Die Leberzellbalken zeigen ausgeprägte radiäre Anordnung. Die sie zusammensetzenden Zellen haben einen entsprechend großen, blaßgefärbten Kern und ein gut färbbares, homogenes Protoplasma.

Relativ wenige Zellen schließen kleine Lücken ein, Fetttröpfchen entsprechend. Die in der unmittelbaren Umgebung der Zentralvene gelegenen Zellen enthalten größere Mengen eines lichtgelben, feinkörnigen Pigmentes. Die Capillaren zwischen den Leberzellbalken sind fast durchwegs ziemlich weit, an manchen Stellen, im allgemeinen mehr in den zentralen Anteilen, sogar sehr weit, und enthalten reichlich Leukozyten. In den meisten der untersuchten Partien zeigt die Leber jedoch ein anderes Verhalten. Die einzelnen Läppchen sind nur undeutlich voneinander abgrenzbar. Die radiäre Anordnung der Zellbalken ist auf große Strecken vollkommen aufgehoben, vielmehr liegen die Leberzellen unregelmäßig durcheinander gewürfelt; teilweise sind sie noch gut färbar, teilweise sind sie aber, und zwar meist in den zentralen und intermediären Läppchenanteilen, wie gequollen, trüb, Protoplasma und Kern nur blaß färbar. Vielfach enthalten diese Zellen kleine Fetttröpfchen, ohne daß jedoch diese Veränderung einen hohen Grad erreichte. Oft ist auch in diesen Partien in der unmittelbaren Umgebung der Zentralvene, die durchwegs sehr weit ist, eine Zone gut färbbarer Leberzellen erhalten. In andern Läppchen finden sich kleine und größere Anteile einnehmende, helle, unscharf begrenzte Felder, innerhalb welcher regellos gelagerte, blaß gefärbte, wie zerknitterte Zellen mit sehr blassem Kern sowie kernlose Schollen liegen, die sehr reichlich braungelbes Pigment enthalten. Diese hellen Felder liegen im allgemeinen mehr im Zentrum der Läppchen, nehmen auch einen großen Teil derselben ein und scheinen bisweilen auf benachbarte Läppchen überzugreifen. Durch den Wechsel gut färbbarer, regelmäßiger Zellbalken, ferner gequollener, trüber, regellos gelagerter Leberzellen und endlich der eben beschriebenen, in größerer Ausdehnung kernlosen oder nur Kerntrümmer enthaltenden Felder kommen recht wechselvolle Bilder zustande.

Es handelt sich hier um eine 45jährige Frau, bei welcher wegen Myom die supravaginale Amputation des Uterus ausgeführt worden war. Wenige Stunden nach der Operation kollabierte die Patientin. Da sich der Zustand in bedrohlicher Weise verschlimmerte, wurde noch am Nachmittage des Operationstages unter der Annahme einer Nachblutung relaparotomiert, doch bestätigte sich diese Annahme nicht. 5 Stunden später trat der Tod ein. Die Obduktion ergab eine schwere Leberveränderung, die dem Bilde einer beginnenden Atrophie zu entsprechen schien. Ein großer Portalast war durch einen frischen Thrombus verschlossen und hatte zur Entwicklung eines roten Infarktes geführt. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich die Leber nicht gleichmäßig verändert. Kleinere Anteile waren bis auf geringgradige degenerative Verfettung nicht geschädigt, in größeren Anteilen der Leber waren jedoch in den zentralen oder intermediären Anteilen beginnende oder vorgesetzte Nekrosen wechselnder Ausdehnung nachweisbar. Es handelte sich also um Veränderungen, wie sie einer beginnenden akuten gelben Leberatrophie zukommen.

Fall 5. Anna S., 33 Jahre alt. Diagnose: Carcinoma portionis uteri. Am 1. VII. 1921 wurde die Radikaloperation vorgenommen. Dauer des Eingriffs 2 Stunden 40 Minuten, Verbrauch an Narkoticum 100 g Billrothmischung (was einer Chloroformmenge von 60 g entspricht) und 100 g Äther. Am nächsten Tag Puls klein, arhythmisch, Pat. schlafend andauernd. Am 3. VII. verfällt sie rapid; um $\frac{1}{2}$ 10 Uhr abends Exitus letalis. Bei der Obduktion (Dr. Leonhardsberger) fand sich

außer einer beginnenden fibrinösen Peritonitis und lobulärpneumonischen Herden in beiden Lungen eine hochgradige Veränderung der Leber. Dieselbe ist verkleinert, ihr Gewicht beträgt 1000 g. Der rechte Lappen hat einen größten Längendurchmesser von 21 cm, einen größten Breitendurchmesser von 14 cm, der linke Lappen einen größten Längendurchmesser von 12 cm, einen Breitendurchmesser von 6 cm. Die Leber sehr schlaff, von sehr geringer Konsistenz und stark veränderter Form. Der rechte Lappen zeigt ungefähr in der Mitte der Vorderfläche eine bandförmige, eingesunkene Partie, über welcher die Kapsel gerunzelt oder richtiger kleingefeldert und dunkelbraun gefärbt ist. Nach oben von diesem Band wölbt sich die Leber kugelig vor, die Oberfläche ist daselbst hell, gelbrot, glatt. Nach unten findet sich ebenfalls ein dickerer Leberanteil, der nahe dem unteren Rande die gleiche Beschaffenheit zeigt wie die eben beschriebene kugelige Aufreibung. Der linke Leberlappen stellt einen biskuitförmigen, ziemlich platten Körper dar, der in der Verlängerung des beschriebenen eingesunkenen Bandes des rechten Lappens gleichfalls eine kleingefelderte, dunkelbraune, eingesunkene Oberfläche aufweist, während nach oben und unten dickere Parenchymanteile angrenzen. Auf der Rückfläche finden sich in beiden Lappen in unregelmäßiger Anordnung teils succulente, leicht vortretende, hellgelbe Anteile, die eine grobe Felderung erkennen lassen, teils unregelmäßig begrenzte, eingesunkene Anteile, an welchen wiederum die kleine Felderung und dunkelbraune Farbe der Oberfläche auffällt. An der Rückfläche des oberen Anteiles des rechten Lappens, entsprechend der kugeligen Aufreibung finden sich teils vortretende, rötlichweiße Inseln von Lebergewebe, teils eingesunkene, mehr dunkelbraune Partien. Auf einem quer durch die Mitte des rechten und linken Lappens, also entsprechend dem eben beschriebenen Bande, geführten Durchschnitt findet sich in der Nachbarschaft des Lig. suspensorium ein zähes, dunkelbraunes Lebergewebe mit kaum erkennbarer lobulärer Zeichnung, in dem große Gefäßlumina zu sehen sind. Nach rechts und links hiervon treten mit unscharfer Abgrenzung große Inseln von Lebergewebe vor, die sich aus sehr großen, offenbar unregelmäßig gebauten Leberläppchen zusammensetzen. Man sieht wohl in ihnen Lücken, welche Venen entsprechen, ohne von einer Zentralvene sprechen zu können. Die gleiche Zusammensetzung zeigen die beschriebenen kugeligen Vorwölbungen des rechten Lappens. Hier sind stellenweise schmale Streifen eines zähen, atrophischen Lebergewebes erhalten, während der größere Anteil aus eben jenen unregelmäßig gebauten Inseln von Lebergewebe besteht, die zu großen Nestern konfluieren. Alle diese Anteile haben eine gelblichrötliche oder direkt gelbe Schnittfläche und sehr geringe Konsistenz. Auf den zahlreich geführten Durchschnitten ist nirgends eine Bindegewebsvermehrung zu sehen, vielmehr ist überall die Konsistenz gleichmäßig weich.

Histologischer Befund: Jene Teile des rechten Lappens, die sich über die Oberfläche kugelig vorwölben, bauen sich aus wohlgefügten Leberzellbalken auf, die oft ziemlich regelmäßig geformte Läppchen bilden, d. h. radiär um eine ziemlich weite Zentralvene angeordnet sind, oft aber auch eine derartige Anordnung vermissen lassen, vielmehr eine unregelmäßige Gruppierung aufweisen und verschiedengestaltige Leberinseln ohne erkennbare Zentralvene bilden. Soweit regelmäßig geformte Leberläppchen erhalten sind, sind dieselben sehr groß, ja manchmal von ungewöhnlich großer Ausdehnung, so daß ein Läppchen fast ein ganzes Gesichtsfeld einnimmt. Die diese Balken zusammensetzenden Leberzellen sind durchwegs ziemlich groß, polygonal, haben stets einen gut färbaren Kern, meist von gewöhnlicher Größe; oft aber auch ist derselbe etwas größer und dann sehr intensiv färbbar. Das Protoplasma der Zellen ist durchwegs von Lücken (etwa von der Größe eines roten Blutkörperchens) durchsetzt, so daß die Leberzellen

bei schwacher Vergrößerung auffallend hell erscheinen. Nur in der Peripherie der erhaltenen Läppchen liegen einzelne Zellgruppen von dunklerem Aussehen. Ihr Protoplasma ist frei von Lücken, vielmehr gleichmäßig rot gefärbt. Solche Zellen haben dann auch einen auffallend großen, plumpen, dunkel gefärbten Kern. Die interlobulären Septen sind in geringem Grade verbreitert und meist sehr zellreich. Sie enthalten kleine Anhäufungen von Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten. Die Capillaren sind stellenweise ziemlich weit, gewöhnlich jedoch eng und enthalten nur spärlich Blutkörperchen. Die *Kupfferschen* Zellen treten teilweise sehr deutlich vor. In den zellreichen interlobulären Septen ist Gallengangswucherung nicht sichtbar. Bei Sudanfärbung sieht man sämtliche Leberzellen angefüllt mit leuchtend roten Kugeln, durchschnittlich von der Größe eines roten Blutkörperchens oder etwas kleiner, die nicht miteinander konfluieren und den runden Zellkern nicht verdrängen, vielmehr ist derselbe zentral gelagert. Die beschriebenen großen Leberzellen, die oft einen einreihigen peripheren Saum um die Läppchen bilden, sind zum größten Teil frei von den roten Einlagerungen. In einzelnen Läppchen bilden solche große Zellen kleine Gruppen, nur ganz vereinzelt sieht man auch im Innern der Läppchen kleinere Leberzellen, deren Protoplasma fettfrei ist. In den eingesunkenen, dunkelbraunen Partien dieses Lappens ist das Bild wesentlich anders. Die *Glissone'sche* Kapsel ist hier beträchtlich verbreitert. Unter ihr liegt eine ziemlich breite Zone zellreichen Bindegewebes, das zahlreiche weiße Gefäßlumina, sehr reichlich Schräg-, Längs- und Querschnitte von Gallengängen und nur spärliche, kleinere und größere, runde und ovale, manchmal aber auch ganz unregelmäßig gestaltete Inseln von Lebergewebe enthält, die aus verschieden angeordneten, im allgemeinen nicht radiär gestellten Zellbalken bestehen. Die diese Balken zusammensetzen Zellen wechseln in ihrer Größe ziemlich beträchtlich. Teilweise haben sie einen zentral gelegenen, gut färbaren Kern und ein von größeren Lücken durchsetztes Protoplasma, teilweise sind die Zellen kleiner, ihr Protoplasma ist lückenfrei und ebenso wie der Kern dunkel gefärbt. Oft finden sich aber auch größere Zellen mit ziemlich homogenem, mit Eosin gleichmäßig rot gefärbtem Protoplasma. In vielen dieser läppchen- oder knötchenförmigen Bildungen sind in größeren, bald mehr zentral, bald peripher gelegenen, unregelmäßig begrenzten Anteilen die Zellen mehr weniger unscharf konturiert, schlechter färbbar, ihr Kern ist blaß, unscharf begrenzt, das Protoplasma trüb und mit körnigem, goldgelbem Pigment angefüllt. Stellenweise finden sich an Stelle der Leberzellen schollige, kernlose, blaßgefärbte Gebilde oder auch nur ein körniger Detritus. Oft finden sich in der unmittelbaren Nachbarschaft derartiger nekrotischer Herde bzw. in ihren peripheren Anteilen auffallend große, polygonale Leberzellen mit großen, chromatinreichen Kernen. Die nekrotischen Partien gewinnen in einiger Entfernung von der Leberoberfläche immer mehr an Umfang. Soweit in diesem Anteile Reste von Lebergewebe erkennbar sind, bestehen dieselben nur zum geringsten Teile aus regelmäßig gefügten Zellbalken. In der Regel sind sie aufgelockert, die Leberzellen wie durcheinander gewürfelt. Bei Sudanfärbung erscheinen auch hier die erhaltenen Leberzellen durchwegs mit ziemlich großen roten Tropfen angefüllt.

Im linken Lappen findet sich in den Partien, die der geschilderten, bandförmigen Einziehung entsprechen, genau das gleiche Bild. Die *Glissone'sche* Kapsel wird von mehreren Lagen eines derben, kallösen Bindegewebes gebildet, auf welche eine verschieden breite Zone kernreichen Bindegewebes folgt. Dasselbe enthält ebenso wie in den entsprechenden Anteilen des rechten Lappens nur einzelne kleine Inseln von Leberzellen und reichlich Längs- und Schrägschnitte von Gallengängen. Das unterliegende Lebergewebe zeigt genau denselben Befund, wie oben beschrieben, so daß von einer neuerlichen Beschreibung abgesehen

werden kann. In anderen Teilen des linken Lappens ist das Lebergewebe besser erhalten, allerdings ist auch hier ein läppchenförmiger Aufbau bzw. eine radiäre Anordnung der Zellbalken im allgemeinen nicht deutlich ausgesprochen, vielmehr bilden die Leberzellen hier durchaus unregelmäßige, untereinander vielfach zusammenhängende Gruppen. Innerhalb derselben zeigen die Zellen ein wechselndes Verhalten. Teilweise haben sie ein gleichmäßig färbbares Protoplasma und einen runden, gut gefärbten Kern. In größeren Anteilen aber ist der Zelleib so wie in den eingangs beschriebenen Partien von größeren Lücken dicht durchsetzt. Auch hier finden sich Gruppen auffallend großer Leberzellen mit sehr stark färbbarem, klumpigem Kern oder auch mit zwei solchen Kernen und intensiv färbbarem Protoplasma. Die interlobulären Septen sind sehr zellreich und enthalten größere Haufen von Lymphocyten. Aber auch in diesen Leberanteilen finden sich nekrotische Herde wechselnder Ausdehnung, ferner an anderen Stellen umfangreiche Lager kernreichen Bindegewebes, in welchem Lebergewebe vollständig fehlt und nur zahlreiche kleinere und größere Gefäßlumina und überaus reichlich Gallengänge enthalten sind.

Die eben mitgeteilte Beobachtung betrifft eine 33jährige Frau, an welcher wegen Uteruscarcinom die Totalexstirpation vorgenommen worden war. Am Tage nach der Operation schließt die Kranke andauernd und zeigte einen auffallend schwachen Puls. Am nächsten Tage setzte ein rasch fortschreitender Allgemeinverfall ein, der am Abend zum Exitus führte. Die Obduktion ergab eine akute fibrinöse Peritonitis, sowie hochgradige Veränderungen der Leber. Dieselbe war stark verkleinert, sehr schlaff und zeigte in beiden Lappen einerseits einsinkende, braunrote, zähe, strukturlose Anteile, die atrophischem Lebergewebe entsprachen, andererseits über die Oberfläche kugelig vortretende, hellgelbe Anteile, die eine grobe Felderung erkennen ließen und als regeneriertes Leberparenchym angesprochen wurden. Bei der histologischen Untersuchung fand sich in dem einsinkenden zähen Anteil ein ziemlich zellreiches Bindegewebe, das das Stützgerüst der Leberläppchen darstellt und reichlich Querschnitte von Gallengängen enthält, während Leberparenchym hier nahezu vollständig fehlte. Nur vereinzelt waren isolierte Leberzellen oder kleine Inseln solcher sichtbar. Teilweise handelt es sich um schmale, atrophische, teilweise um große, offenbar neugebildete Leberzellen. Letztere bilden vielfach größere Herde, wie solche insbesondere die kugelig vortretenden Anteile des rechten Lappens zusammensetzten. Diese Partien neugebildeten Lebergewebes zeigten vielfach kleintropfige Verfettung oft ziemlich beträchtlichen Grades sowie auch vielfach ausgedehnte Nekrose, die notamment in den zentralen Leberpartien größeren Umfang erreichte. Die anatomisch-histologische Untersuchung deckte also in diesem Falle verschiedenartige Veränderungen in der Leber auf, einerseits ausgedehnten Parenchymchwund und andererseits Neubildung von Leberzellen, die oft großen Umfang erreichte. Daneben waren aber noch Reste schmaler atrophischer Leberzellen erkennbar. Gleichzeitig fand sich in dem neugebildeten Lebergewebe degenerative Verfettung und frischer

Zelltod. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß der Parenchym-schwund älteren Datums ist und der Ausgang eines vor längerer Zeit abgelaufenen, offenbar vollständig zum Stillstand gekommenen Prozesses darstellt, der wohl als Ausheilung einer Leberatrophie aufgefaßt werden muß und mit Regeneration von Lebergewebe einhergegangen ist. In diesem neugebildeten Lebergewebe sind nun ganz frische, regressive Veränderungen im Sinne von degenerativer Verfettung und Nekrose nachweisbar. Daß diese Veränderungen aus jüngster Zeit stammen, geht daraus hervor, daß die abgestorbenen Zellen in ihrer Form noch gut erkennbar sind, Zerfall, Auflösung oder Wegschaffung derselben noch nicht zu sehen sind.

Fall 6. Marie P., 38 Jahre alt. Diagnose: Carcinoma portionis uteri et vaginae. Am 19. X. 1921 Radikaloperation. Dauer der Narkose über eine Stunde, Verbrauch an Narkoticum über 100 g einer Mischung, die 10 Teile Chloroform, 3 Teile Alkohol, 3 Teile Äther enthält (was ca. 65 g Chloroform entspricht). 20. X. Wohlbefinden, Temperatur und Puls normal. 21. X. Leicht ikterische Verfärbung der Haut und Schleimhäute. Andauernd guter Allgemeinzustand. 22. X. Pat. befindet sich gegenüber den Vortagen wesentlich schlechter. Es besteht Meteorismus, der Puls ist sehr weich und frequent. Temperatur dauernd normal. Innerhalb weniger Stunden kommt es zu einem hochgradigen Verfall, so daß am frühen Nachmittag der Tod eintritt.

Obduktionsbefund (Prof. Sternberg): Status post extirpationem uteri et adnexorum propter carcinoma factam. Degeneratio adiposa hepatis, renum, myocardii.

Die Leber kleiner, mit einem Gewicht von 1035 g, mit teilweise zugeschrärften Rändern. Die Oberfläche über beiden Lappen glatt, hellgelbbraun, am Durchschnitt im größten Teile des rechten Lappens die Läppchenzeichnung undeutlich, das Gewebe lehmfarben, sehr matsch. In der Nähe des Lig. suspensorium sowie im linken Lappen ist die Läppchenzeichnung deutlicher, die Farbe etwas dunkler, gelbrot, und zwar ist um einen roten Punkt herum ein hellgelber Saum zu sehen.

Histologischer Befund: Die Läppchen sind im allgemeinen recht gut voneinander abgrenzbar, durchwegs sehr groß. Die radiäre Anordnung der Zellbalken ist deutlich ausgeprägt, die Zentralvenen sind meist ziemlich eng. Die Leberzellen erscheinen im größten Anteil des Läppchens auffallend hell, nur in den zentralen Anteilen in der Umgebung der Zentralvene, sowie an der äußersten Peripherie der Läppchen dunkler gefärbt. In den hellen Anteilen ist der Zellkern erhalten, das Protoplasma von großen Lücken durchsetzt, zwischen welchen nur ganz schmale, fädige Protoplasmaspangen zu sehen sind. Auch die dunkleren Zellen in der Umgebung der Zentralvene enthalten in ihrem Protoplasma große Lücken. Die dunklere Färbung röhrt daher, daß hier reichlich Ballen eines bei Hämalaun-Eosinfärbung dunkelgelbbraun gefärbten, mehr im Zentrum der Zelle in der Nähe des Kernes gelegenen Pigmentes eingelagert sind. Nur ein in der Peripherie des Läppchens gelegener, meist einreihiger, unmittelbar an das intermediäre Gewebe grenzender Zellsaum setzt sich aus sehr großen, protoplasmareichen Zellen mit einem großen, plumpen, chromatinreichen Kern oder auch mit zwei Kernen zusammen, deren Protoplasma nur ab und zu kleine Lücken enthält. Diese Verhältnisse werden bei Lithion-Carmine-Färbung sehr deutlich. Man sieht dann in den Zellen in der Umgebung der Zentralvene große Mengen dicht zusammengeschobenen, einem Pol des Kernes in Klumpenform angelagerten, feinkörnigen Pigmentes. Oft enthalten auch Zellen der intermediären Zone dieses Pigment, während die beschriebenen

großen, protoplasmareichen Zellen der Peripherie fast völlig frei von Pigment sind. Dasselbe gibt weder die Perlssche noch die Turnbull-Blau-Reaktion. Bei Sudanfärbung sind die Zellen im größten Anteil des Läppchens mit großen, roten Tropfen resp. Kugeln angefüllt. Dieselben sind in der Umgebung der Zentralvene im allgemeinen kleiner, in der intermediären Zone hingegen größer und füllen hier die Leberzellen vollständig aus. Die beschriebenen Pigmentklumpen in den zentral gelegenen Leberzellen behalten bei Sudanfärbung ihre Eigenfarbe, sie erscheinen deutlich goldgelb bis gelbbraun ohne rötlichen Farbenton. Die interlobulären Septen sind nicht verbreitert. Gallengangswucherung ist nicht nachweisbar. Ganz vereinzelt finden sich in den größeren Septen kleine Gruppen von Lymphocyten.

Dieser Fall betrifft also eine 38jährige Frau, an welcher wegen Carcinom der Portio und Vagina die Wertheimsche Radikaloperation ausgeführt worden war. Bei gutem Allgemeinzustand wurde am 2. Tage nach der Operation eine schwache Gelbfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute festgestellt. Am darauffolgenden Tag trat im Zustand der Kranken plötzlich eine Wendung zum Bösen ein, die am gleichen Nachmittage zum Exitus führte. Bei der Obduktion wurde Verfettung der Leber und im geringeren Grade auch der Nieren und des Herzmuskels festgestellt. Die Leber war überdies kleiner als normal und zeigte eine Verminderung ihres Gewichtes gegenüber der Norm um fast ein Drittel. Histologisch zeigte sie das Bild hochgradiger degenerativer Verfettung.

Die im vorstehenden mitgeteilten Beobachtungen (Fall 1, 2, 3 und 5 aus dem Bettina-Pavillon des Elisabethspitales, Fall 4 aus der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Wieden, Fall 6 aus der Frauenabteilung der allgemeinen Poliklinik in Wien) betreffen also Frauen zwischen 26 und 56 Jahren, bei welchen der Tod kurze Zeit nach Laparotomien, die aus verschiedener Ursache vorgenommen wurden, eingetreten war. In einem Falle handelte es sich um eine rupturierte Tubargravidität, einmal um Myom, einmal um Myom nebst beiderseitiger entzündlicher Adnexerkrankung, in den restlichen 3 Fällen um Carcinom der Portio resp. Cervix und Vagina. Die Anamnese und der Krankheitsverlauf vor der Operation waren nach keiner Richtung hin bemerkenswert. Unmittelbar nach der Operation war der Zustand bei sämtlichen Kranken entsprechend, von irgend welchen Nachwirkungen der Narkose war zunächst nichts zu bemerken. Bald jedoch traten schwere Erscheinungen auf, und zwar zweimal noch am Tage der Operation selbst (Fall 3 und 4), zweimal an dem der Operation folgenden Tag (Fall 2 und 5) und bei Fall 1 und 6 48 Stunden nach der Operation. Dieselben bestanden in Temperatursteigerung, erhöhter Pulsfrequenz, Unruhe, Trübung des Sensoriums, Schlafsucht und in 2 Fällen (Fall 2 und 6) einem Ikterus geringen Grades. Der Eintritt des Todes erfolgte bei Fall 4 13 Stunden, bei Fall 3 30 Stunden, bei Fall 5

60 Stunden, bei Fall 6 78 Stunden, bei Fall 2 80 Stunden und bei Fall 1 84 Stunden nach der Operation.

Die Obduktion ergab in sämtlichen Fällen, abgesehen von gewissen uncharakteristischen Befunden, wie Zeichen einer Anämie, degenerativen Veränderungen von Herz und Nieren usw., als einzige wesentliche Veränderung eine schwere Lebererkrankung. Nur in Fall 5 bestand auch eine ganz akute fibrinöse Peritonitis. Die vorgefundenen Leberveränderungen waren allerdings nicht gleichartig. Makroskopisch bot die Leber in den Fällen 1 und 6 das Bild einer degenerativen Verfettung dar, in den Fällen 2, 3 und 4 den Befund einer beginnenden Leberatrophie. In Fall 5 bestand eine ausgeheilte Leberatrophie mit frischer degenerativer Verfettung und frischen Nekrosen. Die histologische Untersuchung bestätigte im wesentlichen diese Diagnosen. Wie aus den mitgeteilten Befunden hervorgeht, bestand in den Fällen 1 und 6 tatsächlich eine schwere degenerative Verfettung, in den Fällen 2, 3 und 4 waren zahlreiche Läppchen in größerer oder geringerer Ausdehnung nekrotisch (Abb. 2), so daß trotz der wechselnden Lage dieser Nekrosen innerhalb der Läppchen das Bild der akuten gelben Leberatrophie zustande kam. Die gleichen Veränderungen bestanden auch im Falle 5, in welchem aber gleichzeitig die Zeichen einer schweren, jedoch völlig zum Stillstand gekommenen Erkrankung, vermutlich einer ausgeheilten Leberatrophie, nachzuweisen waren. Wenn also die an der Leber in den einzelnen Fällen erhobenen Befunde gewiß nicht einheitlich sind, so ist ihre Zusammengehörigkeit doch unverkennbar. Es läßt sich förmlich eine Reihe aufstellen, an deren einem Ende die Fälle mit schwerer ausgebreiteter, degenerativer Verfettung und nur ganz vereinzelten Zellnekrosen, an deren anderem Ende die Fälle mit ausgebreiteter Nekrose größerer Läppchenanteile, ja Läppchenbezirke, stehen.

Ist nun dieser Obduktionsbefund imstande, den eigenartigen klinischen Verlauf und den traurigen Ausgang der hier mitgeteilten Beobachtungen, in welchen es sich doch, wie erwähnt, um ganz verschiedene Grundkrankheiten gehandelt hat, zu erklären?

Betrachten wir zunächst den ersten mitgeteilten Fall. Die hier nachgewiesene hochgradige degenerative Verfettung der Leber konnte durch die Grundkrankheit bzw. ihre Folgezustände (Anämie nach Ruptur einer Tubargravidität) nicht erklärt werden, vielmehr entsprach die Veränderung der Leber vollkommen jenen Bildern, wie wir sie im akuten Stadium mancher Vergiftungen, z. B. bei Phosphorvergiftung antreffen. Genaue Erhebung der Anamnese und nachträgliche Rücksprache mit den Angehörigen ließen aber jeden derartigen Verdacht mit Sicherheit ausschließen. Da also weder aus dem Grundleiden noch aus der Vorgeschichte Anhaltspunkte für die Erklärung der schweren Erkrankung und speziell der Leberschädigung zu gewinnen

waren, da letztere vielmehr im Anschluß an einen operativen Eingriff aufgetreten war, lag der Schluß nahe, in diesem die Ursache für die vorgefundene schweren Leberveränderungen zu erblicken, wobei nach dem anatomischen Befund an die Narkose als ursächliches Moment gedacht werden konnte. Dagegen wurde allerdings von klinischer Seite eingewendet, daß eine Mischnarkose zur Anwendung gelangte, deren volle Unschädlichkeit sich in zahllosen Fällen erwiesen hatte. So gewichtig dieses Argument auch war, so mußte doch darauf hingewiesen werden, daß bei diesen Mischnarkosen ein gewisses Quantum Chloroform Verwendung findet und daß, wie die noch zu besprechenden Erfahrungen am Menschen und im Tierversuch zeigen, auch die Inhalation geringer Mengen Chloroform schwere Veränderungen hervorzubringen vermag. Eben diese Erfahrungen lehren ferner, daß Chloroform-Inhalation tatsächlich gerade in der Leber Veränderungen hervorruft, wie wir sie in diesem Fall nachgewiesen haben. Wir mußten daher zu dem Schluße gelangen, daß es sich in der vorliegenden Beobachtung um eine Spätwirkung der Narkose handle, trotzdem nicht eine reine Chloroformnarkose, sondern eine gemeinhin unschädliche Mischnarkose angewendet worden war.

Die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung wird wohl durch die weiteren hier mitgeteilten Beobachtungen erwiesen. Es handelt sich in diesen Fällen um Frauen verschiedenen Alters, die an verschiedenen Grundkrankheiten gelitten hatten und kurze Zeit nach einem operativen, in Mischnarkose vollzogenen Eingriff unter recht uncharakteristischen Erscheinungen — gewöhnlich unter dem Bild von „Herzschwäche“ — ziemlich plötzlich zugrunde gingen. Alle diese Fälle boten einen ziemlich gleichartigen Obduktionsbefund dar, der in der Hauptsache durch jene oben beschriebenen Leberveränderungen charakterisiert ist. Da die Narkose die einzige Schädlichkeit war, der alle diese Fälle in gleicher Weise ausgesetzt waren, und da die Obduktion jedesmal Leberveränderungen fast immer als einzigen wesentlichen Befund ergab, die zwar untereinander mancherlei Verschiedenheiten zeigten, im wesentlichen aber doch zusammengehören und jenem Bilde entsprechen, das durch Chloroform hervorgerufen werden kann, so muß in der Narkose, mag sie auch eine Mischnarkose gewesen sein, die Todesursache erblickt werden. Auf Grund des anatomischen Befundes halten wir uns also für berechtigt, diese postoperativen Todesfälle als Spätfolgen der Narkose aufzufassen.

Die hier vertretene Deutung der mitgeteilten Beobachtungen findet in zahlreichen klinischen und experimentellen Arbeiten eine Stütze. Allerdings handelt es sich in der einschlägigen Literatur, soweit mir dieselbe bekannt wurde, ausschließlich um reine Chloroformnarkosen. Nur *Balkhausen* erwähnt unter seinen „Abortivfällen“ von Chloroformspätwirkung, worunter er Fälle versteht, in welchen sich die Krankheits-

erscheinungen wieder vollständig zurückbildeten, einen Fall, der eine Mischnarkose (Zusammensetzung des Gemisches ist nicht angegeben) durchgemacht hatte. Todesfälle als Spätfolgen von Mischnarkosen scheinen, soweit ich die einschlägige Literatur überblicke, noch nicht beschrieben worden zu sein. Die in der Literatur vorliegenden Fälle von Spätwirkung der Chloroformnarkose zeigen in ihrem klinischen Verlaufe und in ihrem anatomischen Bilde weitgehende Übereinstimmung mit den von uns beschriebenen Fällen. Sie betrafen Männer, Frauen und Kinder verschiedenen Alters, die aus mannigfacher Ursache einem operativen Eingriffe in Chloroformnarkose unterzogen worden waren. In allen Fällen folgte der Operation eine kurze Periode des Wohlbefindens, dann erst begann der zum Tode führende Verfall. Eine Anzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle zeigte schon klinisch ausgesprochene Anzeichen einer Lebererkrankung (*Bandler, Marthen, Sippel, Balkhausen u. a.*), in einzelnen Fällen ganz unverkennbar das Bild der akuten gelben Leberatrophie (*Guleke, Amberger*). Regelmäßig fand der pathologische Anatom eine schwer veränderte Leber, deren histologische Untersuchung in einer Anzahl der Fälle Verfettung (*Ambrosius, Steinhthal, Vonderbrügge, Förster, Bastianelli*), meist jedoch mehr weniger ausgebreiteten Zelltod neben Verfettung und parenchymatöser Degeneration in den erhaltenen Leberanteilen ergab (*E. Fränkel, Guleke, Sippel, Bandler, Marthen, Cohn, Bock, Hildebrandt, Muskens, Balkhausen, Whippel und Sperry, Aubertin, Weil und Vignard*). In diesen Fällen handelte es sich, soweit die betreffenden Arbeiten hierüber Angaben enthalten, um Narkosen mit einer Dauer von 30 Minuten bis 4 Stunden, wobei Mengen von 25—200 g Chloroform zur Verwendung gelangten. Es zeigt sich also, daß auch nach kurz dauernden Chloroformnarkosen bzw. nach Verwendung kleiner Mengen von Chloroform Spättodesfälle auftreten können, und es wird uns daher nicht wundernehmen, daß auch nach Mischnarkosen, bei welchen nur relativ geringe Chloroformmengen zur Einwirkung gelangen, gelegentlich gleichfalls schwere Organveränderungen resp. Gesundheitsstörungen resultieren.

Die Deutung solcher Beobachtungen als Spätfolgen von Chloroformnarkosen wurde, wie eingangs erwähnt, in neuerer Zeit von *Fahr* in Zweifel gezogen. Er berichtet über drei Kinder, bei welchen das gleiche Krankheitsbild wie in den Fällen von Chloroformspätwirkung bestanden hatte, und deren Obduktion im wesentlichen eine starke Verfettung der Leber ergab. Da das eine dieser Kinder nur wenige Züge Chloroform inhalirt hatte, das zweite Kind fast 3 Monate vor dem Exitus, das dritte Kind aber überhaupt niemals narkotisiert worden war, glaubt *Fahr*, dem Chloroform für seine Fälle keine Bedeutung beizumessen zu können und wirft die Frage auf, ob nicht auch bei den Spättodesfällen nach Chloroformanwendung „das Zusammentreffen mit der Chloroform-

narkose in dem einen oder anderen Falle zufällig war, ob nicht vielleicht auch dort der Tod gelegentlich eingetreten wäre, wenn man keine Chloroformnarkose vorgenommen hätte". Gegen diese Ausführungen *Fahrs* ist zunächst geltend zu machen, daß der in seinen Fällen erhobene anatomische Befund doch erheblich von jenem abweicht, wie er in unseren Fällen von Chloroform-Spättod anzutreffen war. *Fahr* beschreibt nämlich die Leber als „groß, stumpfrandig, von teigiger Konsistenz“. Bei histologischer Untersuchung waren die Leberzellen, namentlich in der Peripherie der Läppchen, mit meist großen Fettropfen angefüllt, durch welche die Kerne an die Seite gedrängt waren. Es lag also eine ausgesprochene Fettinfiltration im Gegensatz zur degenerativen Verfettung vor, wie sie in unseren Fällen angetroffen wurde. Abgesehen davon, daß also der anatomische Befund eine Gleichstellung der *Fahr*-schen Beobachtungen mit den Fällen von Spätarkosetod nicht gestattet, erscheint es uns recht gezwungen, für alle diese Fälle im Sinne der *Fahr*-schen Annahme eine interkurrente, weder durch den klinischen Verlauf, noch durch den anatomischen Befund zu erklärende Todesursache anzunehmen, während die Deutung dieser Fälle als Chloroformtod unseres Erachtens nach jeder Richtung gestützt erscheint.

Besondere Erörterung erheischt die in diesen Fällen nachgewiesene Leberveränderung. Wie unsere Beobachtungen und zahlreiche in der Literatur niedergelegte Erfahrungen zeigen, kommen unter der Einwirkung des Chloroforms zweierlei Leberveränderungen zustande, einerseits ausgedehnte degenerative Verfettung wie bei Phosphor- oder akuter Schwammvergiftung, andererseits ausgedehnte Läppchennekrose wie bei akuter gelber Leberatrophie, so daß das Chloroform gewöhnlich als eine der Ursachen dieses Prozesses angeführt wird. Hierzu ist allerdings zu bemerken, daß sich auch in jenen Fällen, die das Bild der degenerativen Verfettung darbieten und sich daher wesentlich von der akuten gelben Leberatrophie unterscheiden, doch da und dort vereinzelte Zellnekrosen nachweisen lassen. Immerhin bleibt es auffällig, daß durch dasselbe Gift einmal vorwiegend Verfettung der Leberzellen, das andere Mal Zelltod hervorgerufen wird. Es wäre naheliegend, die Erklärung hierfür in der Menge oder in der Einwirkungsdauer des Giftes zu suchen, und wir erhofften daher, gerade in dieser Richtung durch unsere Beobachtungen Aufschluß zu erhalten, da es sich hier um protrahierte Einwirkung geringer Chloroformmengen handelte, also um Bedingungen, wie sie bei reinen Chloroformnarkosen gewöhnlich nicht gegeben sind. Betrachten wir daraufhin unsere Beobachtungen, so möchten wir zunächst Fall 5 ausschließen, da es sich hier um eine von früher bereits schwer geschädigte Leber handelt. Von den übrigen Fällen zeigten Fall 1 und 6 bei einem Verbrauch von 15 resp. 65 g Chloroform und einer Narkosedauer von 20 Minuten resp. mehr als 1 Stunde ausschließlich

degenerative Verfettung. Der Tod trat 84 resp. 78 Stunden nach der Operation ein. Die Fälle mit Nekrosen (2, 3, 4) hatten bei einer Dauer der Narkose von 1 Stunde 30 Minuten resp. 1 Stunde 50 Minuten resp. 35 Minuten einen Chloroformverbrauch von 30 bzw. 36 bzw. 15 g aufzuweisen. Der Tod erfolgte 80 bzw. 30 bzw. 13 Stunden nach der Operation. Daraus ergibt sich, daß zwischen Art und Grad der Leberschädigung sowie dem Zeitpunkt des Todes einerseits, der Menge und der Dauer der Einwirkung des Chloroforms andererseits kein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht. Zu der gleichen Schlußfolgerung führt auch eine Betrachtung der einschlägigen Literatur. So kam es — um nur zwei prägnante Beispiele anzuführen — im Fall *Guleke* (irreponibile Netzhernie) bei einem Chloroformverbrauch von nur 25 g zu einer klinisch und anatomisch typischen, akuten, gelben Leberatrophie, während *Ambrosius* in seinem Fall (Exstirpation beider Tuben wegen cystischer Erweiterung), welcher nach einer dreistündigen Narkose mit einem Chloroformverbrauch von 190 g unter uncharakteristischen Erscheinungen starb, eine ausgebreitete Verfettung der Leber beschreibt und ausdrücklich die gute Färbbarkeit der Kerne hervorhebt. Der Fall *Gulekes* starb 92 Stunden, der Fall *Ambrosius* am 4. Tage nach der Operation.

Ebenso ergaben in dieser Richtung die von verschiedenen Autoren vorgenommenen Tierversuche wechselnde Resultate. Nach den Experimenten *Bocks* könnte es den Anschein haben, als würden Leberverfettung und Läppchennekrose nur verschiedene Stadien der Chloroformvergiftung darstellen. *Bock*, der an Hunden experimentierte, fand nach einer etwa halbstündigen Narkose mit einem Verbrauch von zirka 30 g Chloroform ausschließlich Verfettung der *Kupfferschen* Zellen, nach 1—2 weiteren Narkosen feinkörniges Fett in fast sämtlichen Leberzellen; nach weiterer Chloroformeinwirkung in den zentralen Partien der Lobuli blaßgefärbte Zellen mit geschrumpften Kernen, und nach neuerlicher Narkotisierung — im ganzen also 6—8 Narkosen von $\frac{1}{2}$ —1 stündiger Dauer bei jedesmaligem Chloroformverbrauch von 20—40 g — zentrale Nekrosen. Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch *Müller* sowie *Howland* und *Richards*, andererseits war in den Versuchen von *Whippel* und *Sperry* (ebenfalls an Hunden) bereits nach einmaliger Narkose von etwa 2 Stunden Dauer regelmäßig zentrale Nekrose nachzuweisen. *Teschendorf* sah bei weißen Mäusen, die sämtlich ungefähr gleich lange Zeit ($1\frac{1}{2}$ —2 Stunden) mit derselben Chloroformmenge narkotisiert worden waren, immer Verfettung in wechselnder Ausdehnung, nur bei einem Tiere konnte er auch Kernverlust an den im Zentrum der Leberläppchen gelegenen Zellen feststellen. Auch die Ergebnisse der an den verschiedensten Tierarten ausgeführten Experimente von *Ungar*, *Straßmann*, *Ostertag*, *Poroschin*, *Muskens* u. a. stimmen in diesem Punkte nicht untereinander überein. Bei diesen Experimenten wurde

fast durchwegs mit reinem Chloroform narkotisiert. Nur Müller studierte auch die Wirung von verschiedenen Chloroform-Äther-Gemischen und konnte dann auch in manchen Fällen Zellnekrosen neben Verfettung nachweisen. Erwähnt seien hier noch die Experimente von Vorschütz. Dieser ging von der Anschauung aus, daß Chloroform-Spätwirkung vornehmlich bei entzündlichen Prozessen der Bauchhöhle beobachtet werde, und meinte daher eine Ursache für dieselbe im Abdomen selbst annehmen zu sollen. Er glaubt, daß es durch entzündliche Prozesse in der Bauchhöhle zu einer Veränderung des Ganglion solare und hierdurch zu einer Schädigung der von diesem Ganglion abhängigen Organe komme. Tritt nun noch Chloroformwirkung hinzu, so kommt es zu „degenerativer Entartung“ der betreffenden Organe. Wir möchten demgegenüber anführen, daß Spättodesfälle nach Chloroformnarkose keineswegs nur nach entzündlichen Abdominalerkrankungen zur Beobachtung kamen, und erinnern z. B. an die Fälle von Thiem und Fischer (Periostnaht einer Patellarfraktur), Marthen (Extraktion von 14 kariösen Zähnen) und Balkhausen (Otitis media chronica und Polyp des äußeren Gehörganges) sowie an den ersten und vierten unserer Beobachtungen.

Jedenfalls kann es nach den beim Menschen und im Tierversuch gewonnenen Erfahrungen keinem Zweifel unterliegen, daß das Chloroform unabhängig von der Dauer der Narkose oder von der angewendeten Menge in der Leber sowohl degenerative Verfettung als auch Zelltod hervorzurufen vermag. Diese doppelte Wirkung ließe sich nach einer von H. H. Meyer entwickelten Vorstellung folgendermaßen erklären: Das Chloroform dringt vermöge seiner Lipoidlöslichkeit in die lipoideiche Leberzelle ein und kann von ihr, da sie ja chemisch sehr aktiv ist, gespalten werden, wobei es vermutlich das freiwerdende Chlor ist, das nun eine schädigende Wirkung auf die Leberzelle ausübt. Ob diese sich unter dem Bilde der degenerativen Verfettung oder der Zellnekrose äußert, dürfte von dem in der Leberzelle jeweils herrschenden chemischen Zustände abhängig sein; der Gesamtzustand des Organismus, seine Ernährung, die Körpertemperatur, der jeweilige Stoffwechsel usw. sind wohl die hierfür maßgebenden Faktoren. Keinesfalls kann in dieser Beziehung die bei der Narkose in Frage kommende Menge oder Einwirkungsdauer des Chloroforms von ausschlaggebendem Einfluß sein.

Es bleibt mithin auch bei dieser Vorstellung die Frage offen, unter welchen Umständen nach Chloroformnarkosen Leberveränderungen und namentlich solche höheren Grades auftreten. Wir dürfen ja nicht übersehen, daß schwere Zufälle nach Chloroformnarkosen und insbesondere nach Mischnarkosen in Anbetracht der großen Häufigkeit derselben doch nur sehr seltene Ausnahmen darstellen. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von Balkhausen von Interesse. Da Uro-

bilinurie das sicherste und häufigste Anzeichen einer Leberschädigung ist (*Krehl*), untersuchte *Balkhausen* systematisch den Harn einer großen Reihe von Kranken, die eine in Narkose ausgeführte Operation überstanden hatten. Er fand die Probe auf Urobilin nach reinen Chloroform-, wie auch nach Mischnarkosen fast immer positiv, während sie nach Äthernarkosen nahezu ohne Ausnahmen negativ ausfiel. Wenn es also nach diesen Untersuchungen den Anschein hat, daß Chloroformnarkosen regelmäßig eine Leberschädigung bewirken, so müßte es sich hierbei bisweilen um funktionelle Störungen ohne anatomischen Ausdruck handeln, denn wir konnten in einigen Fällen, in welchen der Tod kurze Zeit nach Operationen aus klar erweislichen Gründen und ohne Zusammenhang mit der Narkose eingetreten war, in der Leber histologisch keine wesentliche Veränderung, insbesondere keine nennenswerte Verfettung und keine Zellnekrosen nachweisen. Für das Zustandekommen schwerer Leberschädigungen nach Chloroformnarkosen, wie sie unter sonst gleichen Verhältnissen beim Menschen nur relativ selten und unabhängig von der Menge des verwendeten Chloroforms und der Dauer seiner Einwirkung auftreten, müßte ein weiteres Moment maßgebend sein, und es liegt nahe, dasselbe in einer besonderen Organbeschaffenheit, etwa in einer Schädigung durch früher überstandene Erkrankungen, oder in einer funktionellen Minderwertigkeit zu erblicken. Wir könnten als Beleg für die erstere Annahme auf den 5. Fall unserer Beobachtungen hinweisen, in welchem tatsächlich Zeichen einer abgelaufenen schweren Erkrankung der Leber nachweisbar waren, wollen jedoch auf diesen Fall nicht allzuviel Gewicht legen, da es sich um eine ganz isoliert dastehende Beobachtung handelt.

Immerhin lassen derartige Erfahrungen und die vorgebrachten Erwägungen den Vorschlag berechtigt erscheinen, der schon von anderen Autoren gemacht worden war, vor Anwendung einer Chloroformnarkose, auch einer Chloroformmischnarkose, sich durch genaue klinische Untersuchung, allenfalls durch Funktionsprüfung der Leber, ein Bild über ihren Zustand zu machen. Denn es kann keinem Zweifel unterliegen; daß eine Reihe der nach Operationen auftretenden Spättodesfälle als Spätwirkung einer Chloroformnarkose aufzufassen ist, auch wenn hierbei eine der gebräuchlichen Mischungen zur Verwendung gelangt war, und daß in diesen Fällen das Chloroform eine schwere Schädigung der Leber entweder unter dem Bilde der degenerativen Verfettung oder der Leberatrophie hervorruft.

Literaturverzeichnis.

- Akimov*, Zentralbl. f. Chirurg. 1911, S. 42. — *Amberger*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 64. — *Ambrosius*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 138. — *Anschütz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — *Apperley*, Berl. klin. Wochenschr.

1912, S. 2002. — *Aubertin*, Arch. de méd. exp. 1909, S. 443. — *Bock*, Inaug.-Diss. Wiesbaden 1910 (Lit.). — *Balkhausen*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **164**; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 32. — *Bandler*, Grenzgeb. **1**, 303. 1896. — *Bastianelli*, Zentralbl. f. Chirurg. 1892, S. 74. — *Cohn*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **64**, 189. — *Fahr*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 44. — *Fraenkel, E.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **127** u. **129**. — *Guleke*, Arch. f. klin. Chirurg. 1907, S. 602. — *Hildebrandt*, Grenzgeb. **24**; Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 10. — *Kast* und *Mester*, Zeitschr. f. klin. Med. 1891. — *Langemann*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **27**, 805. — *Marthen*, Berl. klin. Wochenschr. 1892, S. 204. — *Meyer-Gottlieb*, Experimentelle Pharmakologie 1910. — *Muskens*, Grenzgeb. **22**. — *Müller*, Arch. f. klin. Chirurg. **75**, 896. — *Offergeld*, Arch. f. klin. Chirurg. **75**. — *Ostertag*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **118**. — *Poroschin*, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1898, S. 305. — *Paltauf*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1902. — *Sippel*, Arch. f. Gynäkol. **88**, 167. — *Sternberg*, Kapitel Leber in *Aschoff's Lehrbuch der pathologischen Anatomie* 1921. — *Stierlin*, Grenzgeb. **23**. — *Sprengel*, Arch. f. klin. Chirurg. 1913. — *Strassmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **115**. — *Teschendorf*, Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. **90**. — *Thiem* und *Fischer*, Dtsch. Medizinalzg. 1889, S. 1111. — *Ungar*, Vierteljahrssber. f. d. gerichtl. Med. 1887. — *Vorschütz*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1920. — *Vonderbrügge*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **74**. — *Whippel* und *Sperry*, John Hopkins Hospital, Bull. **20**. 1909. — *Weil* und *Vignard*, Zentralbl. f. Chirurg. 1909, S. 572. — *Widal*, Abrami und *Hutinel*, Gaz. de l'Hôpital 1921, Nr. 41.
