

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität in Graz.)

Zur Kenntnis miliarer Lebernekrosen.

Von

Dr. Th. Konsensegg,

Assistenten.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 16. August 1922.)

Das Vorkommen von Lebernekrosen bei Säuglingen und Kindern in den ersten Lebensjahren ist keine Seltenheit. Abgesehen von den infektiösen Granulomen, in erster Linie Lues, sind es viele Infektionskrankheiten, welche mit Nekrosen im Lebergewebe einhergehen. Mit der Aufzählung von Pocken, Masern, Scharlach, Diphtherie, Influenza, Typhus und Gasbrand ist die Reihe noch nicht zu Ende; auch andere schädliche Einflüsse wie bei akuter Pankreatitis und Ikterus kommen in Betracht. Die dabei auftretenden Nekrosen sind wohl kaum jemals schon makroskopisch sichtbar, gewöhnlich bringt erst die mikroskopische Untersuchung ihr Vorhandensein an den Tag. Diesen gutbekannten Lebernekrosen gegenüber gibt es nun ganz seltene Fälle völlig dunkler, mit Sicherheit aber nichtluetischer Ätiologie, die dadurch ausgezeichnet sind, daß die Leber von zahllosen, schon makroskopisch sichtbaren, miliaren und übermiliaren Nekroseherden durchsetzt ist und so ein ungemein charakteristisches Aussehen darbietet, auf Grund dessen man mit großer Wahrscheinlichkeit und ohne besondere differentialdiagnostische Erwägungen die richtige Diagnose zu stellen imstande ist.

Den bisher bekannten, sehr spärlichen Beobachtungen dieser Art möchte ich eine weitere hinzufügen, die uns besonders wertvoll erscheint, da der Fall bei der Sektion schon erkannt und einer sorgfältigen bakteriologischen Verarbeitung unterzogen wurde. Für die Überlassung des Falles bin ich Herrn Dr. Gödel zu Dank verpflichtet.

Den meines Wissens ersten Fall solcher Lebernekrosen hat Kaufmann in seinem Lehrbuche als eigene Beobachtung angeführt: Ein 2 Monate alter Knabe mit chronischer Gastroenteritis bot eine mit kleinsten, makroskopisch eben noch sichtbaren Herdchen durchsetzte Leber dar. Eine genauere Beschreibung des Falles fehlt, doch begründet Verfasser dieses Vorkommen mit „schwerer Darmerkrankung“.

Amsler beschrieb multiple Nekrosen in den Nebennieren und in der Leber einer 8 monatigen Frühgeburt, die 9 Tage lang lebte und an alimentärer Intoxikation starb. Die Herdchen der Leber hatten einen Durchmesser von 0,1 bis 0,5 bis 1 mm und waren meist rundlich, gelbweiß und trübe und konfluieren selten; die meisten, besonders die größten sprangen über die Schnittfläche etwas vor. Eine gleichmäßige Lokalisierung in einer Acinuszone war nicht vorhanden, Reaktionserscheinungen um die Koagulationsnekrosen im Sinne einer Demarkierung fehlten. Der Übergang zum gesunden Gewebe wurde durch Leberriesenzellen von 5–20 Kernen gebildet. Verfasser nimmt als Ursache alimentäre Intoxikation an und begründet seine Annahme außer mit dem Fehlen irgendwelcher anderer Ursachen auch damit, daß der Darm dieser Frühgeburt auch für die Muttermilch zu wenig different gewesen sei und diese nicht vertrug. Es ergaben nämlich weder Untersuchungen auf Spirochäten und Bakterien noch die Sektion Anhaltspunkte für Lues oder anderweitige Infekte.

Weitere 2 Fälle wurden durch *Schneider* publiziert. Erstens ein frühgeborenes Kind aus dem 8. Monate, das 3 Monate alt einem Brechdurchfall erlag. Hier waren die Herde vorwiegend unter der Kapsel gelegen. Histologisch erwiesen sie sich als Nekrosen des Lebergewebes mit reaktiven, exsudativ-entzündlichen Veränderungen ohne proliferative Vorgänge. Durch den geglückten Nachweis argentophiler, plumper Bacillen mit der *Levaditschen* Methode kam Verfasser zur Überzeugung, daß diese Bakterien als Ursache der Nekrosen anzusehen sind. Der zweite Fall betrifft ein Kind von 14 Monaten. Auch für diese Nekrosen, die im Vergleiche zum früheren Falle zahlreicher und größer waren, und in denen sich der Nekrosencharakter stärker ausprägte, möchte *Schneider* trotz des mißlungenen Bakteriennachweises eine vom Darm her erfolgte bakterielle Schädigung annehmen.

Die Fälle *Aschoff-Wrede* (Pseudotuberculosis streptobacillosa) sind nicht in diese Reihe einfügbar, da für sie die Ätiologie durch ein spezifisches Virus feststeht.

In unserem Falle war das Kind (Willibald D.) 8 Monate alt und wurde am 20. VI. d. J. aus der Ambulanz des Anna-Kinderspitals auf die Infektionsabteilung des hiesigen Landeskrankenhauses gebracht. Es zeigte über den Lungen Schallverkürzungen und bronchiales Atmen und litt an krampfartigen Hustenanfällen mit Dyspnöe. Der Zustand verschlimmerte sich rapid, der Tod erfolgte am 23. VI., $\frac{1}{2}$ 9 Uhr früh.

Klinische Diagnose: Atrophie, Pertussis, Pneumonie, Rachitis.

Sektionsprotokoll Nr. 787 von 23. VI. 1922:

Schwächlich gebautes, sehr mageres Kind männlichen Geschlechtes. Die Haut graubraun und trocken, leicht in Falten abhebbar, Signa mortis vorhanden. Knorpelknochengrenzen der Rippen knotig aufgetrieben.

Das *Herz* mittelgroß, die rechten Höhlen deutlich erweitert, mit reichlichen Faserhautgerinnsehn. Die Kammerwandungen von gewöhnlicher Dicke, Foramen ovale geschlossen. Endokard und Klappen zart, Gefäße in richtiger Stellung, der Muskel am Flachschnitt gleichmäßig blaßgraurot.

Die *Lungen* sind groß, Pleura der Unterlappen mit Ekchymosen versehen. Die paravertebralen Abschnitte der Ober- und Unterlappen erscheinen dunkelblau und luftleer; entsprechend diesen Partien zeigen die Schnittflächen prominente graue oder gelbe, derbe Herdchen, die so dicht aneinander gelagert sind, daß zwischen ihnen nur ganz schmale Streifen lufthaltigen Gewebes liegen. Schleimhaut der Bronchien hellrot, aus den feineren Bronchien quillt auf Druck trüber, weißer Schleim.

Thymus im vorderen Mediastinum, ein halbes Gramm schwer. Schleimhaut der *Pharynx* und *Oesophagus* blaß, *Tonsillen* klein und ohne Eiterfröpfe. *Trachea*



an der Bifurkation leicht gerötet. *Tracheobronchiale Lymphknoten* bis bohnen groß, auf der Schnittfläche glatt und feucht, von hellroter Farbe.

Die *Schilddrüse* zweilappig, entsprechend groß, am Durchschnitt gleichmäßig braun.

Milz groß und fest, ihre Kapsel zart und glatt, Schnittfläche zeigt geringes Vorquellen der Pulpa und Follikelreichtum.

Gallenwege frei. Schleimhaut der *Gallenblase* fein retikuliert. Das *Pankreas* blaßrot, von guter Läppchenzeichnung. *Vena portae* frei.

Die *Leber* (240 g) ist vergrößert, zeigt abgestumpfte Ränder; ihre Oberfläche ist glatt, die Kapsel zart. Durch diese durchscheinend, oberflächlich und auf der Schnittfläche sind zahllose bis hanfkorngroße, durchschnittlich hirsekorn große graue oder gelbe knötchenartige Herde zu bemerken, die ganz wenig über das Niveau der Schnittfläche vorspringen. Ihre Form ist vorwiegend rundlich-oval, aber auch zackig; die Grenze gegen die Umgebung ist eine durchaus scharfe. Was ihre Lagerung im Parenchym der Leber anlangt, so muß sie als völlig wahllos

bezeichnet werden, insofern es bei makroskopischer Betrachtung nicht gelingt, irgendwelche gesetzmäßige Beziehungen zu den Zentren oder den Peripherien der Läppchen oder zu den größeren periportal Gangsystemen festzustellen. Der Blutgehalt des Organes ist gering, von einer Läppchenzeichnung ist nichts wahrnehmbar; Farbe auf der Oberfläche gelblichrot, auf der Schnittfläche hellbraungelb, Konsistenz deutlich vermindert.

Die *Nebennieren* gehörig groß, mit gleichmäßig breiter und fetthaltiger Rinde, grauem Mark. Die *Nieren* sind gewöhnlich groß und haben an der Oberfläche eine deutliche Venenzeichnung. Ihre Farbe ist blaßrot und die Konsistenz weicher, Streifung der Rinde undeutlich. Nierenbeckenschleimhaut blaßgrau.

Genitale ohne Besonderheiten.

Die Schleimhaut des *Magens* zart, graugelb gefärbt, in Falten gelegt. *Dickdarmschleimhaut* auf der Höhe der Falten gerötet, diffus geschwollen, zeigt einen leichten Schleimbelag. Die *Peyerschen* Haufen des *Dünndarmes* gerötet und retikuliert, Noduli ausgefallen. Die Schleimhaut trübgrau und gequollen.

Die *mesenterialen Lymphdrüsen* bis erbsengroß, hellrot. Die *Epiphysengrenzen* der langen Röhrenknochen scharf.

Dura mater rechterseits durch sulzige, grünlichbraune Auflagerungen ihrer Innenfläche auf mehrere Millimeter verdickt. Beim Einschneiden zeigen sich darin feine Hohlräume, die mit bräunlicher Flüssigkeit gefüllt sind, und die nach dem Einschneiden sofort kollabieren. Die Innenfläche der *Dura mater* links mit sehr zarten und weichen, bräunlichen Membranen belegt. Die weichen Hirnhäute zart, hellbraun gefärbt. Das knöcherne Schädeldach in den Stirnbeinen bis 6 mm dick und schneidbar, Hinterhauptsschuppe elastisch, eindrückbar. Die Paukenhöhlen enthalten Schleim und Eiter.

Das *Gehirn* zeigt besonders im Bereiche der Rinde und Stammganglien eine rote und graue Marmorierung, die Konsistenz ist etwas herabgesetzt.

Anatomische Diagnose: *Katarrhalisch-eitrige Bronchitis, Lobulärpneumonien der Ober- und Unterlappen. Akute Adenitis der Bifurkationsdrüsen. Milztumor. Miliare Nekrosen und Verfettung der Leber. Katarrhalische Enteritis. Trübe Schwellung der Nieren und des Herzmuskels. Pachymeningitis haemorrhagica interna chronica im Bereiche der rechten Großhirnkonvexität und mittleren Schädelgrube. Fleckige Hyperämie und Ödem des Gehirnes. Eitrige Mittelohrentzündung. Rachitis.*

Zum Zwecke der *mikroskopischen Untersuchung* wurden Stücke aus Leber, Milz und Nieren außer mit den üblichen Kernfärbungen auch nach *Levaditi, Ziehl, Gram-Weigert, Giemsa* und *Löffler* sowie mit polychromem Methylenblau und Kresylviolett gefärbt. Entsprechend dem makroskopischen Befund zeigt sich die Leber auch mikroskopisch mit miliaren und submiliaren Herden übersät. Ihre Verteilung ist eine unregelmäßige, bald liegen sie um eine Vena centralis, bald in der intermediären Zone oder in der Läppchenperipherie. Wie reichlich die Leber von diesen knötchenartigen Herden durchsetzt ist, zeigt sich erst recht im mikroskopischen Bilde, es kommen innerhalb eines einzigen Ainus 3—5 solcher Knötchen vor. Die kleinsten von ihnen liegen in der intermediären Zone, größere begrenzen entweder an die Zentralvene oder an die Peripherie an. Die genaue Betrachtung der Herde ergibt in deren Zentrum gerade noch erkennbare Leberzellen mit geschrumpften oder zerbröckelten, auch abgeplatteten Kernen in einer krümeligen oder feinfädigen, mit Kerntrümmern untermischten Masse, die sich mit sauren Farbstoffen schwach tingiert. Auch Protoplasmamassen von leberzellähnlichen Formen sind auffindbar. Die Darstellung von Fibrin gelingt nicht. Was sonst noch an Kernen sichtbar ist, gehört wohl zum Teil den *Kupfferschen* Zellen an. Es sind spindelig-ovale, leicht gekrümmte Formen, die sich recht gut färben. Der andere Teil gehört polynucleären Leukocyten mit zerfallenden

Kernen und kleinen Rundzellen an. Fett ist nur in Form von Glycerinestern in kleinen Tropfen nachweisbar, gegen das angrenzende Lebergewebe zu wird es reichlicher. Der Übergang von der Koagulationsnekrose, als solche sind ja die Herde aufzufassen, in erhaltenes Lebergewebe vollzieht sich allmählich, man sieht Quellung des Protoplasmas und Bilder von Karyokinese. Recht häufig sind Riesenzellen mit 2—3 unregelmäßig gelagerten Kernen zu finden. Die Kerne gleichen außer in ihrer etwas dunkleren Tingierung vollkommen den Leberzellkernen und liegen in einer leicht granulierten, polygonal begrenzten Protoplasma-masse. Größere Riesenzellen mit höchstens 7 Kernen sind spärlich, etwa 2—3 in einer Nekrose. Die Capillaren in den Randpartien sind erweitert, mit Blut gefüllt und enthalten größere Mengen von Leukocyten. Das übrige Lebergewebe von guter Läppchenanordnung, deutlicher Balkenstruktur und starker, besonders peripherer Fettinfiltration. *Glissonsche* Kapsel locker, nicht verbreitert und stellenweise auf das dichteste mit Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt. Die Gallenwege nicht vermehrt, Gefäße ohne Veränderungen.

Von der mikroskopischen Untersuchung der übrigen Organe ist vor allem zu erwähnen, daß sich nirgends Nekroseherde vorfinden.

Die angewendeten *Bakterienfärbungen* ließen besonders in der Leber, Milz und Nieren Diplokokken erkennen, die sich bei der Gramfärbung als jodresistent erwiesen. Was ihre Menge anbelangt, so sind wohl die meisten in der Milz zu finden, doch auch in Leber und Nieren sind ganze Haufen davon in kleinen Capillaren auffindbar. Eine Bevorzugung der Nekrosen in der Leber oder Haufenbildung um oder in denselben wurde nicht gefunden, die Nekrosen sind gerade jene Partien, die die spärlichsten Kokken enthalten. Die bakteriologische Verarbeitung und von steril entnommenen Leberstückchen wurde sofort nach der Obduktion vorgenommen. Kulturelle Untersuchungen erfolgten mittels des Ausstriches auf Ascites-, Blut- und Nähragarplatten, ferner durch aërobe und anaërobe Anreicherung in Glycerinserumbouillon und Traubenzuckerbouillon. Nach 24 Stunden gingen auf den Platten feine Kolonien auf, die sich als ein Stamm von *Diplococcus pneumoniae* mit Mäusepathogenität erwiesen. Dieselben Resultate wurden auch aus den Bouillonkulturen erzielt. Intraperitoneale Injektionen von Leberbrei machten bei Meerschweinchen keine Symptome. Der Spirochätennachweis fiel negativ aus.

Wie schon bei der Obduktion vermutet wurde, handelt es sich in unserem Falle um den Befund von eigentümlichen Koagulationsnekrosen in der Leber mit reichlicher Riesenzellbildung am Rande der Nekrosen und ganz geringer entzündlicher Reaktion des umgebenden Lebergewebess. Die Leber bot außerdem das Bild vorgeschrittener degenerativer Verfettung dar; nirgends aber fand sich in ihr eine irgendwie bemerkbare interstitielle Bindegewebswucherung. Dieser Umstand sowie die Tatsache des negativen Spirochätennachweises in der Leber und der für Lues völlig negative übrige Sektionsbefund erscheint in diesem Falle besonders bemerkenswert mit Rücksicht darauf, daß man bislang solche Riesenzellbildung als für angeborene Lues

der Leber typische Bildungen bezeichnet hat. Schon *Amsler* hat in seinem Falle ganz ähnliche Riesenzellenbildungen beschrieben und deren nichtluetische Natur betont. Wie zahlreiche solche Riesenzellen in der Tat bei miliaren, nicht spezifischen Nekrosen der Leber vorkommen können, zeigt ein Befund, der im hiesigen Institute bei einem lebensschwachen Kinde von 10 Tagen erhoben werden konnte. Es zeigte sich in diesem Falle eine schon makroskopisch auffällige gelbe Punktierung der dunkelroten Leber sowohl auf der Oberfläche als auch auf der Schnittfläche. Der übrige Obduktionsbefund ergab keinen Anhaltspunkt für Lues. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich außerordentlich zahlreiche, ganz unregelmäßig gelagerte Nekrosen mit zerfallenden Leberzellen, reichlichem Kernstaub und invadierten Leukocyten, in scharfer Abgrenzung gegen das umgebende Lebergewebe; der Rand bestand aus mehr oder minder gut erhaltenen Leberzellen. Das übrige Lebergewebe war stark dissoziiert und zeigte Riesenzellen so außerordentlich häufig und reichlich, daß nur ganz vereinzelt Leberzellbalken ohne Riesenzellbildung zu sehen waren. Das Bindegewebe ganz zart und fein, locker gebaut, nicht vermehrt, im Zustande lympho- und leukocytärer Infiltration. Wucherung der Gallengänge nicht bemerkbar. Der oft versuchte Nachweis von Spirochäten fiel negativ aus. Leider fehlt bei diesem Falle jegliche Anamnese und Krankengeschichte, da das Kind in sterbendem Zustande ins Spital eingebracht wurde.

Was nun die Deutung der im vorliegenden Falle beschriebenen Lebernekrosen anlangt, so stößt dieselbe auf Schwierigkeiten. Sicher ist, daß hierbei Lues nicht in Frage kommt; ebenso sicher glauben wir auf Grund der genauen bakteriologischen Untersuchung unseres Falles die ätiologische Bedeutung der von *Schneider* in seinem Falle gefundenen argentophilen Bakterien für solche Fälle von Nekrosen ausschließen zu können. Die in unserem Falle in der Leber nachgewiesenen Pneumokokken lassen sich natürlich ebensowenig ätiologisch verwerten.

Auffallend bleibt, daß in allen bisher beobachteten Fällen die Träger dieser Veränderung an Enteritis krank waren, und das läßt sich, wie wir glauben, für die Ätiologie ins Feld führen. Es müßte da, unserer Meinung nach, an den Einfluß besonderer toxischer Stoffwechselprodukte, die von dem schon durch den Darmkatarrh geschädigten Darm aus zur Wirkung kommen, gedacht werden.

Alles in allem scheint der mitgeteilte Fall in besonderer Weise geeignet, das Vorkommen von multiplen, schon makroskopisch sichtbaren nichtluetischen Nekrosen als besondere Art von Lebernekrosen zu illustrieren.

Literaturverzeichnis.

Amsler, Eigentümliche Nekrosen in der Leber und in der Rinde der Nebennieren eines nicht ganz ausgetragenen, neugeborenen Kindes. Zentralbl. f. allg.

Pathol. u. pathol. Anat. **23**, 817. 1912. — *Aschoff*, Ein Fall von Pseudotuberkulose beim Neugeborenen und ihr Erreger. Verhandl. d. Pathol. Gesellsch. 4. Tagung. Hamburg 1901, S. 178. — *Aschoff*, Über akute Entzündungserscheinungen an Leber und Nebennieren bei kongenitaler Syphilis. Verhandl. d. Pathol. Gesellsch. 4. Tagung. Kassel 1903. — *Binder*, Über Riesenzellenbildung bei angeborener Lues der Leber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**. — *Dohi*, Über das Vorkommen von *Spirochaeta pallida* im Gewebe. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **44**, Heft 3. 1907. — *Hedren*, Untersuchungen über *Spirochaeta pallida* bei kongenitaler Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **46** Heft 3. 1906. — *Henle*, Pseudotuberkulose bei neugeborenen Zwillingen. In Orth, Arbeiten aus dem Pathologischen Institut in Göttingen. Festschrift für R. Virchow 1893. — *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen Pathologie. 6. Aufl. 1911, S. 602. — *Lonicer*, Über Riesenzellenbildung in der Leber bei Lues congenita. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. — *Lubarsch*, Über die diagnostische Bedeutung der sog. miliären Gummata. Verhandl. d. Pathol. Gesellsch. Aachen 1900. — *Schmidt*, Toxische Pseudotuberkel der Leber. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **18**, 593. 1907. — *Schneider*, Über disseminierte, miliäre, nichtsyphilitische Lebernekrosen bei Kindern (mit eigenartigen, argentophilen Bakterien). Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. 1915. — *v. Werdn*, Zur Histologie und Genese der miliären Lebergummata. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — *Wrede*, Über Pseudotuberkelbacillen beim Menschen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **32**. 1902.
