

(Aus dem Pathologischen Institute des Krankenhauses Wieden in Wien [Vorstand:
Prof. Dr. Carl Sternberg].)

Zur Frage der Leberveränderungen bei Typhus und Paratyphus¹⁾.

Von

Dr. Walter Mestitz.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. März 1923.)

Im Verlaufe des Typhus abdominalis kommt es bekanntlich zu einer Reihe von histologischen Veränderungen in der Leber, die schon älteren Autoren bekannt waren, über deren Wesen und Histogenese aber, wie neuere Untersuchungen zeigen, auch heute noch keine volle Übereinstimmung herrscht.

Ein genaueres Eingehen auf die einschlägige Literatur erübrigts sich, da dieselbe in den neueren Arbeiten, so in jüngster Zeit z. B. bei *Jaffé* und *Faber*, ausführlich berücksichtigt wurde.

Eine kurze Übersicht ergibt, daß ursprünglich nur im interlobulären Gewebe liegende Anhäufungen von Rundzellen beschrieben (*Friedreich*, *Gaffky* u. a.) und in Anlehnung an *Virchow* als Lymphome bezeichnet wurden. Sie stellen jedoch keine spezifischen Bildungen dar, vielmehr wird ihr Vorkommen bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten (*Scharlach*, *Diphtherie*, *Masern*) von verschiedenen Seiten betont.

Neben diesen lymphomatösen Herden beschrieben *Fränkel* und *Simmonds* andere knötchenförmige Bildungen, welche im wesentlichen durch die Ausbildung einer Koagulationsnekrose mit sekundärer Einwanderung von Rundzellen charakterisiert sind. Einem eingehenden Studium wurden diese Herde von *M. B. Schmidt* unterzogen. Dieser Autor fand, daß die Knötchen zunächst zellreich sind und aus epithelioiden Zellen bestehen, die zum Teil verkleinerten Leberzellen, zum Teil auch vergrößerten und vielleicht gewucherten *Kupffer*schen Sternzellen entsprechen, während lymphoide Elemente in ihnen nicht enthalten sind. Später kommt es in den Herden zur Nekrose und Einwanderung

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen von Prof. *Sternberg* auf der Naturforscherversammlung 1922.

von Leukocyten. *M. B. Schmidt* schlägt für diese Bildungen die Bezeichnung „toxische Pseudotuberkel“ vor.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Entstehung der in Rede stehenden Bildungen gelangt *Jaffé*. Nach ihm beginnen sie als umschriebene Anhäufungen großer einkerniger Zellen in den Capillaren. Die Zellen sind Makrophagen und stammen von den *Kupfferschen* Sternzellen ab. Die vollentwickelten, meist intraacinos liegenden Herde zeigen deutliche Zeichen regressiver Vorgänge und bestehen aus einer formlosen Grundsubstanz, in welcher verschieden gestaltete Zellkerne liegen. Wiederholt konnte *Jaffé* einen Durchbruch solcher Herdchen in kleinste Pfortader- oder Lebervenenästchen beobachten. Polymorphekernige Leukocyten konnte er in diesen Bildungen niemals mit Sicherheit nachweisen, ebensowenig hat er in ihnen Typhusbacillen gefunden. Echte, im interlobulären Gewebe liegende Lymphome hat *Jaffé* niemals gesehen, erwähnt aber den reichlicheren Lymphocytengehalt jener histiocytären Knötchen, welche auf das interlobuläre Gewebe übergreifen. Nicht selten konnte *Jaffé* in den Typhuslebern unspezifische Leberzellnekrosen feststellen.

Im Gegensatz hierzu erblickt *Faber* den Beginn dieser herdförmigen Veränderungen in der Leber bei Typhus in umschriebenen, vorzugsweise an der Peripherie der Läppchen gelegenen Nekrobiosen von Leberzellen; in ihrem Bereiche bleiben jedoch die *Kupfferschen* Sternzellen noch gut erhalten. Mit fortschreitender Nekrose nimmt der Zellgehalt der Herde zu, und es überwiegen in den im periportalen Gewebe gelegenen Knötchen die Lymphocyten, hingegen in den intraacinos Herden mehr längliche Kerne zugewanderter *Kupffer-*scher Sternzellen, zwischen welchen einzelne Leukocyten gelegen sind. Die typischen Herde dieser Art bestehen aus Zellen mit großen, blassen, in ihrer Form stark veränderten Kernen; in den Randpartien besteht Nekrose, oft sekundäre Leukocyteneinwanderung. Herde, die in der Mitte völlige Nekrose zeigen, sind nicht häufig. Auch *Faber* konnte niemals Bakterien in diesen Herden feststellen und hat niemals echte Lymphome ohne Beimengung von nekrotischen Leberzellen und histiocytären Elementen gesehen.

In neuerer Zeit wurde, wie selbstverständlich, auch der Paratyphus, der ja früher nicht bekannt war, in den Kreis der einschlägigen Be trachtungen mit einbezogen. Es war zu erwarten, daß man bei Paratyphus die gleichen Veränderungen in der Leber finden wird wie bei Typhus, denn das anatomische Bild bei Paratyphus weist nicht selten Ähnlichkeiten mit jenem bei Typhus auf, die so weit gehen können, daß anatomisch eine Unterscheidung beider Prozesse unmöglich ist (*Sternberg*). So fand auch *Sternberg* in den von ihm untersuchten Fällen von Paratyphus B „oft kleinste, miliare, zum Teil nekrotische Knötchen,

die aus Lymphocyten oder auch aus größeren Zellen mit randständigem Kern bestanden. Soweit bei Paratyphus A miliare Knötchen in der Leber nachweisbar waren, bestanden sie vorwiegend aus Lymphocyten (ohne Beimengung von „Typhuszellen“). Auch Jaffé fand in 2 Fällen von Paratyphus B zellreiche Bildungen, die den bei Typhus vorkommenden vollständig glichen, während er sie in 3 Fällen von Paratyphus A vermißte.

Erwähnt sei noch, daß ebenso wie bei Typhus (*Fränkel* und *Simmonds*, *Cygnäus*, *Reed*) auch bei Paratyphus B (*Gruber*) die experimentelle Erzeugung dieser herdförmigen Bildungen bei Kaninchen gelang.

Wie aus vorstehender kurzer Übersicht hervorgeht, stimmen die Ansichten der einzelnen Autoren über Aufbau und Histogenese der knötchenförmigen Bildungen bei Typhus bzw. Paratyphus nicht überein, und zwar werden im wesentlichen folgende Fragen verschieden beantwortet: 1. Entstehen die Knötchen aus kleinen Leberzellnekrosen oder handelt es sich primär um Herde, die durch Zellwucherung entstanden und erst später nekrotisch geworden sind; 2. beteiligen sich polymorphe Leukocyten an dem Aufbau dieser knötchenförmigen Bildungen und schließlich 3. besteht die alte Ansicht vom Vorkommen der „Lymphome“ zu Recht.

Aufschluß über diese Fragen hofften wird durch Untersuchung möglichst vieler Knötchen verschiedenen Alters aus den verschiedenen Stadien des Typhus an Serienschnitten zu erhalten. Zur Verfügung standen uns 21 Typhusfälle des laufenden Materials¹⁾, sowie 2 Typhus-, 4 Paratyphus A- und 7 Paratyphus-B-Fälle, welche aus der Kriegszeit stammen; über letztere besitzen wir leider keine genauen Aufzeichnungen mehr. Die erstgenannten 21 Fälle betreffen Personen im Alter zwischen 12 und 60 Jahren. Der Darmprozeß befand sich bei 3 Fällen im Stadium der Schorfbildung bzw. beginnender Geschwürsbildung, 9 Fälle wiesen vollendete Geschwürsbildung oder bereits Geschwürsreinigung auf; in 5 Fällen bestanden Narben oder gleichzeitig lenteszierende Geschwüre; viermal handelte es sich um rekrudeszierende Typhen, so daß verschiedene Stadien der Erkrankung nebeneinander angetroffen wurden.

Eine zusammenfassende Betrachtung der an unserem Material gewonnenen Ergebnisse zeigt in Übereinstimmung mit den in der einschlägigen Literatur vorliegenden Mitteilungen, daß bei Typhus und in gleicher Weise bei Paratyphus A und B umschriebene knötchenförmige Bildungen verschiedenen Baues vorkommen; wir glauben folgende Arten unterscheiden zu können:

¹⁾ Den Herren Prof. Stoerk und Maresch danke ich auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung einschlägigen Materials.

1. Herdförmige Bildungen, welche in voller Ausbildung folgendes Aussehen bieten (Abb. 1): Es sind intraacinös gelegene, gegen die Nachbarschaft meist deutlich abgegrenzte Knötchen, die aus einer Anhäufung von länglichen, stäbchenförmigen oder bizarr geformten Kernen bestehen, welche in einer krümeligen, strukturlosen Grundsubstanz liegen; zwischen diesen Kernen und Kerentrümmern finden sich auch Zellen mit großem, rundem oder ovalem Kern. Verfolgt man solche Knötchen auf Serienschnitten, so sieht man in den ersten Schnitten kleinste, intralobulär gelegene Nekroseherdchen, in welchen sich einzelne längliche oder vielgestaltige Kerne finden, und in welche bisweilen noch ein erhaltener Leberzellbalken hineinragt. In den weiteren Schnitten wird die Abgrenzung der Knötchen gegen die Umgebung immer schärfer, die umgebenden Leberzellen sind konzentrisch um das Knötchen gelagert, das immer zellreicher wird und vorwiegend längliche, stäbchenförmige oder bizarr geformte Kerne enthält. Im einzelnen ergeben sich insofern recht verschiedene Bilder, als einerseits der Zellreichtum, andererseits die Ausdehnung der Nekrose sehr beträchtlich schwanken. Zwischen Knötchen, die im größten Umfang nekrotisch sind und nur wenige Zellen enthalten, und solchen, die eine dichte Anhäufung von Zellen mit polymorphen Kernen darstellen, finden sich alle möglichen Übergänge. Die Nekrose ist in manchen Knötchen mehr im Zentrum, in anderen wiederum mehr am Rand zu finden. In manchen Knötchen, auch in solchen, die nahezu in ihrer ganzen Ausdehnung nekrotisch sind, erkennt man noch erhaltene Capillaren mit ver-

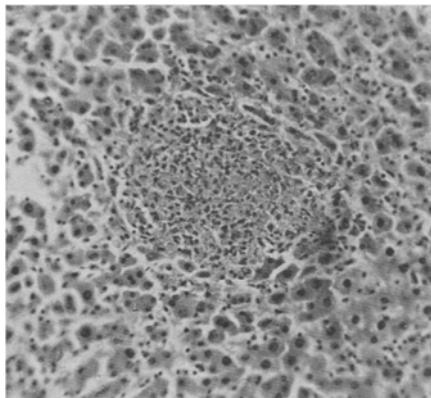


Abb. 1.

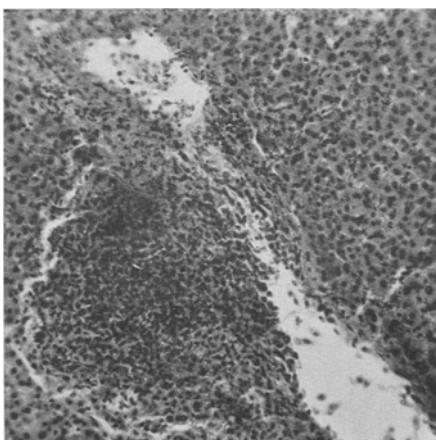


Abb. 2.

größerten, gut färbbaren Endothelzellen. Die Herde haben, wie beschrieben, in der Regel Knötchenform, nur in einem Falle sahen wir mehr unscharf begrenzte Bildungen gleichen Baues. In 2 Fällen reichten die Knötchen über die Grenzen eines Lobulus hinaus bis in das interlobuläre Gewebe. Dabei zeigte sich, daß solche Knötchen bisweilen auf die Wand einer sublobulären Vene übergreifen und Teile derselben einbeziehen, so daß das Knötchen in das Lumen der Vene vorragt (Abb. 2). Über den Knötchen sieht man dann eine Wucherung von Endothelzellen, die ins Lumen vorspringende Polster bilden und zum Verschlusse des Gefäßes führen kann.

2. Eine zweite Art von Knötchen gleicht in Lage, Form und Größe den oben beschriebenen und weist bei flüchtiger Betrachtung große Ähnlichkeit mit ihnen auf. Sie unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, daß sie durchaus von gut erhaltenen, meist runden Zellen mit gut färbbaren Kernen gebildet werden, und daß Nekrosen in ihrer ganzen Ausdehnung fehlen. Diese Herde bestehen zum Teil aus kleinen Rundzellen, die vollkommen

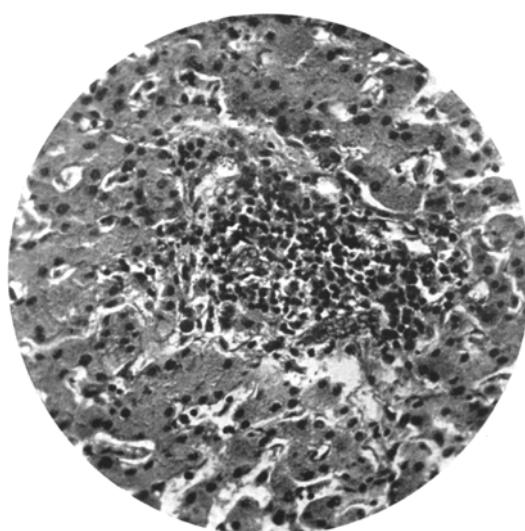


Abb. 3.

men Lymphocyten entsprechen, zum größeren Teil aber aus großen, einkernigen, epitheloiden Elementen, zwischen welchen sich da und dort vereinzelte Leberzellen, ab und zu auch rote Blutkörperchen und Leukocyten finden. Verfolgt man solche Knötchen auf einer Serie, so sieht man in den ersten Schnitten bedeutend erweiterte Capillaren, in welchen relativ viele einkernige Zellen der beschriebenen Art liegen. Auf den weiteren Schnitten wird der Zellreichtum immer beträchtlicher, wodurch das Bild eines Knötchens zustande kommt; aber auch hier sind noch die Wandungen der erweiterten Capillaren deutlich zu sehen. In einem Falle von Paratyphus A lagen am Rande einer solchen Zellanhäufung zwei riesenzellenartige Bildungen (Abb. 3), die offenbar Schrägschnitte von Capillaren mit beträchtlich vergrößerten Endothelien darstellten. Kernzerfall oder Zellnekrose fehlen, wie erwähnt, in diesen Bildungen vollständig.

3. Ziemlich häufig findet man Nekrosen von Leberzellen wechselnder Ausdehnung. Die kleinsten derselben sind in der Regel zentral gelegen, unscharf begrenzt und betreffen nur einzelne Leberzellen, deren Protoplasma trüb, körnig ist und deren Kerne nur mehr blaß färbbar sind oder bereits vollständig fehlen. Der Zusammenhang der Leberzellbalken ist gelockert, so daß die kernlosen Leberzellen durcheinander gewürfelt sind und die radiäre Anordnung vermissen lassen. Die *Kupfferschen Sternzellen* sind oft noch gut färbbar. Größere solche Nekrosen nehmen ein ganzes Läppchen ein oder erstrecken sich über mehrere benachbarte Acini (Abb. 4). Die Zentralvene dieser Läppchen ist weit und an der Peripherie befindet sich ein dichter Zellwall wechselnder Breite, der von Zellen mit unregelmäßig gestalteten, polymorphen oder bizarr geformten Kernen gebildet wird. Diese erstrecken sich in Zügen verschieden weit zwischen die nekrotischen Leberzellbalken. In solchen größeren Nekrosen finden sich bisweilen auch kleine Blutungen.

4. In beinahe allen Fällen fanden wir in den interlobulären Septen streifenförmige Infiltrate wechselnder Ausdehnung, die zum größten Teil von kleinen Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten gebildet werden, jedoch auch einzelne größere Zellen mit rundem Kern sowie Leukocyten enthalten. Verfolgt man diese Infiltrate auf Serienschnitten, so sieht man, daß sie allmählich in mehr oder weniger umschriebene, oft umfangreiche Zellhaufen übergehen (Abb. 5), die im interlobulären Gewebe gelegen sind und nicht selten auch längs- oder quergeschnittene Gallengänge einschließen. Sie stehen nirgends im Zusammenhang

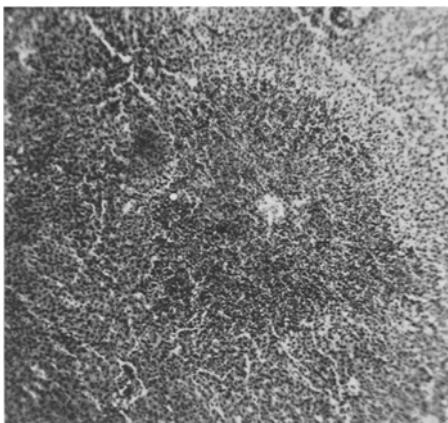


Abb. 4.

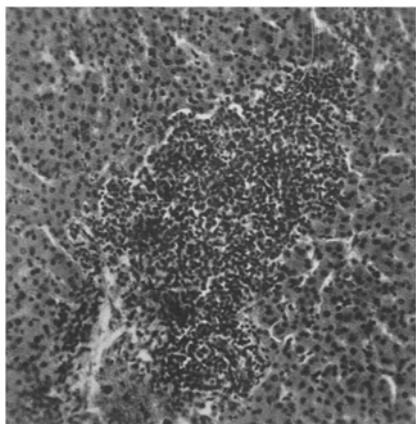


Abb. 5.

mit den früher beschriebenen Knötchenformen, stellen vielmehr vollkommen selbständige Bildungen dar.

5. Vereinzelt fanden wir endlich knötchenförmige Zellanhäufungen, in deren Mitte ein verschlossenes Gefäß zu sehen war. Serienschnitte zeigten im Beginn eines solchen Herdes einen weiten, dünnwandigen, mit roten Blutkörperchen und Leukocyten stark gefüllten Pfortaderast. In seiner Umgebung treten im weiteren Verlaufe einige kleine Rundzellen, zweifellos Lymphocyten, und Zellen mit länglichen oder verschieden gestalteten Kernen auf, die ihrem Aussehen nach Leukocyten zu entsprechen scheinen. Diese Zellen bilden einen allmählich immer breiter werdenden Mantel, der das Gefäß umgibt. Mehr gegen das Zentrum des Herdes zu tritt im Lumen des Gefäßes eine geronnene, mit Leukocyten untermengte Masse auf, während der umgebende Zellmantel immer mächtiger wird, dabei aber an verschiedenen Teilen der Circumferenz des Gefäßes ungleich breit ist. Schließlich erscheint das Lumen vollkommen ausgefüllt von einer feinkörnigen Masse, in deren Randpartien Leukocyten liegen; die Gefäßwand ist noch gut erkennbar und rings von einem breiten Zellmantel wechselnder Ausdehnung umgeben, so daß gleichfalls knötchenförmige Bildungen zustande kommen, die sich aber von den früher beschriebenen durch ihren Aufbau deutlich unterscheiden.

Die im vorstehenden beschriebenen Bildungen verteilen sich in unserem Material auf die Stadien des typhösen Prozesses wie folgt: Die erste Art der Herde — Knötchen mit Nekrose — bildete den häufigsten Befund und fehlte nur bei 2 Fällen unserer zweiten Gruppe (vollendete Geschwürsbildung oder Geschwürsreinigung), und in einem Falle von rekrudeszierendem Typhus; die zellreichen Knötchen ohne Nekrose fehlten in 5 Fällen der zweiten Gruppe und in allen 3 Fällen, welche Narben oder lenteszierende Geschwüre (dritte Gruppe) aufwiesen. Die sub 3 beschriebenen Nekrosen der Leberzellen wurden 7 mal in der zweiten und 2 mal in der dritten Gruppe, sowie bei einem Falle von rekrudeszierendem Typhus vermißt. Die interlobulären, vorwiegend aus Lymphocyten bestehenden Bildungen waren mit Ausnahme von 3 Fällen stets nachzuweisen. Die als letzte Art erwähnten Herde fanden wir nur einmal. In einem Falle, in dem der Typhus bereits vollständig abgelaufen und im Darme nur mehr Narbenbildung anzutreffen war, fand sich in der Leber keine der obigen Veränderungen.

Betrachten wir nun die beschriebenen herdförmigen Bildungen genauer, so drängt sich bei den ersten zwei Arten der Knötchen die Frage nach der Herkunft der sie zusammensetzenden Zellen auf. Die größeren Zellen mit rundem oder ovalem Kern, die bei der erstbeschriebenen Form der Knötchen nur in geringer Zahl auftreten, aus welchen sich jedoch die zweite Art vorwiegend zusammensetzt, liegen meist

in erweiterten Capillaren und zeigen deutlichen Zusammenhang mit deren Wand; sowohl hierdurch als durch ihr gesamtes morphologisches Verhalten erweisen sie sich als Endothelzellen der Lebercapillaren, also als *Kupffersche Sternzellen*, die teilweise vergrößert und vielfach abgestoßen sind. Schwieriger ist die Deutung der namentlich in der ersten Art der Knötchen ziemlich reichlich auftretenden, ja teilweise für sie charakteristischen Zellen mit spindeligem, länglichem, gekrümmtem oder ganz verschieden geformtem Kern. Gestalt und Struktur derselben gleichen meist vollständig jenen der polymorphkernigen Leukocyten und legen diese Deutung wohl nahe. In der Literatur werden jedoch diese Zellen vielfach — wenigstens teilweise — als Gefäßwandzellen aufgefaßt. Zur Entscheidung dieser Frage wurde nun in neuerer Zeit die Oxydasereaktion herangezogen. Diese fiel bei *Jaffé* immer negativ aus, so daß er alle diese Zellen als Abkömmlinge der *Kupfferschen Sternzellen* ansieht, während sie nach *Faber* teilweise Leukocyten sind. Einen besonderen, gleichsam vermittelnden Standpunkt nimmt *Herzog* ein. Auch er konnte in diesen Knötchen der Typhusleber mit Hilfe der Oxydasereaktion granulierte Zellen nachweisen, faßt sie daher als Leukocyten, aber entsprechend der von ihm wiederholt vertretenen Auffassung als lokal entstandene Abkömmlinge von Gewebs- bzw. Gefäßwandzellen, also von *Kupfferschen Sternzellen* auf. Wir konnten uns mit der *Gräffschen* Modifikation der Oxydasereaktion davon überzeugen, daß eine wechselnde Anzahl der in Betracht kommenden Zellen mit den verschieden geformten Kernen positive Reaktion gibt, also tatsächlich polymorphkernigen Leukocyten entspricht. (Zu *Herzogs* Auffassung wollen wir hier nicht Stellung nehmen.) Ein Teil dieser Zellen verhielt sich allerdings negativ gegenüber dieser Reaktion und diese müssen wir wohl als Abkömmlinge von Sternzellen auffassen.

Aus der Verfolgung der Knötchen auf Serienschnitten geht des weiteren hervor, daß der histologische Befund bei den beiden ersten Arten von Knötchen, wie beschrieben, von ihrer Größe unabhängig ist. Ganz kleine Knötchen der ersten Art weisen bereits ausgedehnte Nekrose und Kernzerfall auf, andererseits werden auch große Knötchen der zweiten Art durchaus von wohlerhaltenen Zellen gebildet und lassen Nekrosen vollkommen vermissen. Auch läßt sich insofern ein Unterschied im histologischen Bau zwischen beiden Knötchenformen feststellen, als bei den zellreichen, von Nekrose freien Herden der zweiten Art die Erweiterung der Capillaren einen besonders auffälligen und fast regelmäßigen Befund darstellt. Da sich nicht selten im selben Präparat kleine, ausgedehnt nekrotische Knötchen der ersten Art neben größeren aus völlig gut erhaltenen Zellen bestehenden Knötchen der zweiten Art finden, erscheint uns ein Übergang der einen Art in die andere in dem Sinne, daß die zweite Form ein Vorstadium der ersten

darstellen würde (*Jaffé*), nicht wahrscheinlich. Wir glauben vielmehr aus diesen Befunden den Schluß ziehen zu müssen, daß es sich um Bildungen verschiedenen Ursprungs handelt. Die erste Form entsteht an Stelle von kleinen umschriebenen Leberzellnekrosen, in welchen es durch Proliferation der erhalten gebliebenen *Kupfferschen* Sternzellen zu verschieden dichten Zellanhäufungen kommt. Indem auch die Kerne dieser Zellen wieder zerfallen, entstehen jene eigenartigen Bilder von polymorphen Zellkernen in einer krümeligen nekrotischen Grundsubstanz, wie sie für die erstbeschriebene Knötchenform typisch sind. Daß umschriebene Nekrosen in der Typhusleber sehr häufig vorkommen, wird von allen Untersuchern angegeben und haben auch wir im vorstehenden beschrieben. Bei der zweiten Form der Knötchen handelt es sich offenbar um die gleiche Proliferation der Capillarendothelien, jedoch in unveränderten Leberläppchen; sie bleibt auch im weiteren Verlaufe von der Nekrose verschont. Die beiden Arten der Knötchen sind demnach unseres Erachtens nicht verschiedene Entwicklungsstadien, sondern gleichwertige Bildungen, welche je nach ihrem Entstehungsort (innerhalb herdförmiger Nekrosen oder in unveränderten Leberläppchen) ein verschiedenes histologisches Bild darbieten. Histogenetisch sind sie mithin den für Typhus charakteristischen histiocytären Reaktionen in den anderen Organen an die Seite zu stellen (*Gräff*).

Diese Knötchen entsprechen zweifellos den „toxischen Pseudotuberkeln“ von *M. B. Schmidt*, doch erscheint uns die in den neueren Arbeiten angewendete Bezeichnung „typhöse Knötchen“ oder vielleicht besser „Typhusknötchen“ geeigneter. Unter denselben können zwei in ihrem histologischen Bild verschiedene, in ihrer Histogenese aber identische Arten unterschieden werden. Sie stellen einen ziemlich regelmäßigen Befund in der Leber bei Typhus und Paratyphus dar; mit einer Ausnahme konnten wir sie in allen unseren Fällen nachweisen. Gesetzmäßige Beziehungen zwischen den beiden Arten von Knötchen und dem Stadium der Erkrankung waren nicht festzustellen; dazu ist auch die Zahl der von uns untersuchten Fälle zu klein. Aus dem Umstand, daß in allen Fällen mit Narbenbildung oder lenteszierenden Geschwüren die zellreichen Knötchen der zweiten Art fehlten, während die nekrotischen Knötchen noch nachweisbar waren, könnte man vielleicht den Schluß ziehen wollen, daß letztere eben doch ein späteres Stadium ersterer darstellen. Dagegen ist aber einzuwenden, daß wir die nichtnekrotischen Herde auch in zwei Fällen mit Geschwürsbildung — der eine zeigte außerdem bereits beginnende Narbenbildung — fanden, während die nekrotischen hier fehlten, und daß sie in zwei anderen, ebenfalls älteren Fällen neben den nekrotischen Knötchen nachweisbar waren. Daher erscheint es wahrscheinlicher, wofern in

dieser Richtung aus unserem kleinen Material überhaupt ein Schluß gezogen werden darf, daß sich die Bildungen der zweiten Art früher rückbilden als die Knötchen der ersten Art. Der Umstand, daß in den beiden erwähnten Fällen, in welchen die nekrotischen Knötchen vermißt wurden, auch die fokalen Nekrosen fehlten, läßt sich wohl auch als Stütze für unsere Annahme über die Entstehung ersterer verwerten.

Auf das Vorkommen von Bakterien und ihre Beziehungen zu den Knötchen haben auch wir besonders geachtet. Die diesbezüglichen Angaben in der Literatur lauten im allgemeinen negativ: *Fränkel* und *Simmonds* fanden Bakterien unter 15 Fällen nur einmal in einem Knötchen, *Gaffky* unter 6 Fällen einmal in einem Herd und einmal in dessen Nähe, *M. B. Schmidt*, *Jaffé* und *Faber* fanden sie nie in den Herden. In unserem Material fanden wir nur zweimal Bakterien in der Leber, und zwar einmal Stäbchen allein, das andere Mal Stäbchen und Kokken; in beiden Fällen lagen große Mengen von Bakterien im vollständig reaktionslosen Lebergewebe, was wohl sehr für ihre postmortale Entwicklung, wie sie besonders von *Fränkel* und *Simmonds* und *Gräff* betont wird, spricht. Die Knötchen waren stets frei von Bakterien; wir glauben daher in Übereinstimmung mit den meisten Autoren, daß sie auf die Wirkung der Toxine der Typhus- bzw. Paratyphusbacillen zurückzuführen sind. Ihre Deutung als Folge von Zellembolien aus anderen Organen (*Mallory*: Darm und Milz, *Joest*: Milz) wurde durch *Grubers* Versuche an splenektomierten Tieren widerlegt; die als Stütze dieser Anschauung angeführte Knötchenform ist nach *Gräff* charakteristisch für die bei Typhus auftretende Proliferation der Histiocyten in den verschiedenen Organen.

Über die Rückbildung der knötchenförmigen Herde liegen keine sichereren Befunde vor. *Reed* nimmt Ausheilung mit bindegewebiger Narbe, *Jaffé* und *Faber* dagegen restitutio in integrum an. Aus unserem Material wäre für diese Frage allenfalls jene schon erwähnte Beobachtung verwertbar, in welcher im Darme nur mehr völlig ausgeheilte Typhusgeschwüre zu sehen waren (Todesursache war ein Puerperalprozeß) und die Leber keinerlei Veränderung aufwies. Das Fehlen jeder Art von herdförmigen Bildungen in der Leber im Gegensatz zu deren regelmäßigm Vorkommen im Verlaufe eines Typhus könnte dafür sprechen, daß sie sich völlig rückbilden, ohne Narben oder sonstige Veränderungen zurückzulassen¹⁾.

Eine getrennte Besprechung erheischen die in der zusammenfassenden Schilderung unter 4. beschriebenen Bildungen, bei welchen es sich um Anhäufungen kleiner und großer Lymphocyten wechselnder Aus-

¹⁾ Auch in einem anderen, während der Drucklegung dieser Arbeit untersuchten Fall von abgelaufenem Typhus (Tod an nekrotisierender Pneumonie) fehlte in der Leber jegliche spezifische Veränderung.

dehnung im interlobulären Gewebe handelt. Sie bilden teils diffuse Infiltrate, teils mehr umschriebene knötchenförmige Herde. In Anbetracht ihrer histologischen Zusammensetzung und ihrer Lage ist es wohl gerechtfertigt, sie auf eine Hyperplasie des normalerweise in der Leber in wechselnder Menge vorhandenen lymphatischen Gewebes zurückzuführen, und es läßt sich daher gegen die seit langem für diese Bildungen eingebürgerte Bezeichnung „Lymphome“ keine Einwendung erheben. In unserem Material waren sie am reichlichsten in der Leber eines 12jährigen Knaben ausgebildet, was mit der Tatsache in Zusammenhang gebracht werden könnte, daß das lymphatische Gewebe im Kindesalter am stärksten entwickelt ist. Einen Zusammenhang zwischen diesen Lymphomen und den früher beschriebenen Typhusknötchen konnten wir niemals nachweisen und können daher Jaffré's Anschaauung nicht beipflichten, der in den Lymphomen identische Bildungen mit intraacinoßen auf das periportale Gewebe übergreifenden Herden erblickt. Faber gegenüber, der hervorhebt, daß er echte Lymphome ohne Beimengung von nekrotischen Leberzellen und histiocytären Elementen niemals gesehen hat, müssen wir betonen, daß in unseren Fällen in den Lymphomen nekrotische Leberzellen nicht zu sehen waren, vielmehr unterschieden sie sich in ihrer histologischen Zusammensetzung in keiner Weise von gleichen Bildungen, wie sie bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. bei Scharlach, Masern, Diphtherie in der Leber angetroffen werden.

Was schließlich die sub 5 beschriebenen Bildungen anbetrifft, so hat ihre Verfolgung an Serienschnitten ergeben, daß sie auf eine Thrombose kleinster Pfortaderästchen zurückzuführen sind. Wir konnten diesen Befund nur in einem Falle erheben.

Fassen wir also die im vorstehenden geschilderten Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

Bei Typhus und Paratyphus treten schon in einem frühen Stadium in der Leber nahezu regelmäßig kleinste, in der Regel nur mikroskopisch nachweisbare knötchenförmige Bildungen auf, die durch umschriebene Wucherung der Capillarendothelien zustande kommen. Je nachdem ob diese Proliferation in unveränderten Leberläppchen oder innerhalb kleiner Nekroseherdchen vor sich geht, entstehen verschiedene histologische Bilder, so daß zwei Formen dieser „Typhusknötchen“ unterschieden werden können. Dieselben enthalten meist auch Leukocyten in wechselnder Zahl; Typhusbacillen sind in ihnen nicht nachweisbar. Sie stellen einen spezifischen, bis zu einem gewissen Grade pathognomonischen Befund in der Leber bei Typhus und Paratyphus dar. Daneben finden sich nahezu regelmäßig in gleicher Weise wie auch bei manchen anderen Infektionskrankheiten im interlobulären Gewebe der Leber Anhäufungen von Lymphocyten („Lymphome“), welche demnach

einen unspezifischen Befund darstellen, sowie umschriebene herdförmige Leberzellnekrosen wechselnder Ausdehnung. Alle diese Veränderungen scheinen sich nach den bisher vorliegenden Erfahrungen gleichzeitig mit der Heilung des Darmprozesses völlig rückzubilden, ohne nachweisbare Residuen zu hinterlassen.

Literaturverzeichnis.

Cygnäus, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **7**, 375. — *Faber*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, 458. — *Fränkel* und *Simmonds*, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Leipzig 1886. — *Friedreich*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **12**, 37. — *Gaffky*, Med.-statist. Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt **2**, 372. — *Gräff*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 351; **126**, 1. — *Gruber*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **77**, 301. — *Herzog*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 36. — *Jaffé*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**, 366. — *Joest*, Verhandl. d. Dtsch. path. Ges. **17**, 238. — *Mallory*, zitiert nach *Jaffé*. — *Reed*, Amerie. journ. of the med. science **2**, 543. 1895. — *Schmidt, M. B.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **18**, 593. — *Sternberg*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**, 278.
