

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

Beiträge zur Kenntnis der akuten gelben Leberatrophie.

Von

Erwin Risak.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 2. März 1923.)

Seit langem wird dem eigenartigen Krankheitsbilde der akuten gelben Leberatrophie großes Interesse entgegengebracht. Gerade in jüngster Zeit beschäftigten sich Kliniker und Pathologen sehr eingehend mit dieser Erkrankung, da an vielen Orten eine auffallende Zunahme derselben beobachtet wurde. Ist auch ihr anatomisches Bild in seinen wesentlichen Zügen klargestellt und ihre Abgrenzung von anderen, in mancher Hinsicht ähnlichen Veränderungen der Leber durchgeführt, so harren andererseits manche Fragen, so insbesondere jene nach der Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie noch ihrer Lösung. Trotz der umfangreichen einschlägigen Literatur erscheint uns daher die Mitteilung zweier Beobachtungen gerechtfertigt, von welchen die eine einen Beitrag zur Ätiologie liefert, die andere ein jugendliches Individuum betrifft, bei welchem die Erkrankung einen protrahierten, über Jahre sich erstreckenden Verlauf nahm.

A. Akute gelbe Leberatrophie bei einer vermutlich durch den Bacillus faecalis alcaligenes hervorgerufenen Darminfektion.

Es handelt sich in diesem Falle um eine 21jährige Pat., deren Familienanamnese und Vorgeschichte belanglos sind. 10 Tage vor ihrer Spitalsaufnahme aß Pat. nach Angabe der Verwandten mit den übrigen Familienmitgliedern, die nachher beschwerdefrei blieben, eine Wurst und erbrach einige Stunden darauf. Das Erbrechen dauerte an und es gesellten sich Kopfschmerzen hinzu. Nach zweitägigen Diarrhöen stellte sich wieder normaler Stuhl ein. Wenige Tage darauf machte sich eine stetig zunehmende Gelbsucht bemerkbar. Etwas später traten Bewußtlosigkeit und Delirien ein. Der Verlauf der Erkrankung soll afebril gewesen sein.

Die Untersuchung der Kranken ergab, daß die Leberdämpfung bis zum Rippenbogen reichte. Die Leber war bei ziemlicher Bauchdeckenspannung nicht palpabel. Die Milz war perkutorisch etwas vergrößert, aber nicht tastbar. Im Harnsediment fanden sich spärlich Leukocyten und hyaline Zylinder. Leucin und Tyrosin waren nicht nachweisbar. Wenige Stunden nach ihrer Aufnahme starb die Kranke.

Mit Rücksicht auf die Anamnese und den klinischen Verlauf wurde die Diagnose „akute gelbe Leberatrophie“ gestellt.

Die Sektion (Dr. *Klemperer*) ergab abgesehen von einer verrukösen Endokarditis der Mitralklappe an den Brustorganen keinen wesentlichen Befund. (Aus dem Sektionsprotokolle seien nur jene Angaben wiedergegeben, die für den vorliegenden Fall von Wichtigkeit sind.) Das Peritoneum des kleinen Beckens war mit zahlreichen linsengroßen, flächenhaften Blutungen bezeichnet, desgleichen das Mesenterium des Dünndarmes und das Mesokolon. Die Milz war beträchtlich vergrößert, von weicher Konsistenz, ihre Kapsel gespannt. Am Durchschnitt waren die Follikel groß und deutlich, die Pulpa dunkelrot gefärbt und mäßig reichlich abstreifbar. Etwas unterhalb des unteren Milzpoles fand sich eine ca. walnußgroße Nebenmilz. Die Leber war annähernd von entsprechender Größe, ihre Oberfläche glatt, von rotbrauner Farbe. Durch die zarte Kapsel schimmern in beiden Lappen zahlreiche stecknadelkopfgroße, gelbe Herdchen durch. Auf der Schnittfläche war eine regelmäßige Zeichnung erkennbar, indem ein Netzwerk von roten Streifen und Flecken, den gefüllten Gefäßen entsprechend, und zwischen diesen ein eingesunkenes, blaßbraunes Gewebe zu sehen waren. In letzterem fanden sich vielfach punktförmige bis stecknadelkopfgroße, gelbe, im Niveau der Oberfläche gelegene Herdchen.

Die Gallenblase war mit lichtgrüner Galle gefüllt. An den Gallengängen waren keinerlei Veränderungen bemerkbar. Im Magen fand sich eine geringe Flüssigkeitsmenge. Seine Schleimhaut war blaß, ohne Veränderungen. Im Dünndarm war spärlicher, etwas schleimiger, lichtgelber Inhalt vorhanden. Auch hier war die Schleimhaut ohne pathologischen Befund. Im Dickdarm, der mit reichlichem, breiigem, mit festen Knollen untermengtem, blutigem Inhalt gefüllt war, wies die Schleimhaut eine diffuse Rötung auf und zeigte im Coecum und Colon ascendens vereinzelte, im Colon transversum und descendens dichtgedrängte, hirsekorngroße, leicht prominierende Knötchen. Dieselben trugen an ihrer Kuppe eine seichte, etwa stecknadelkopfgroße Delle, die blutig imbibiert war. Die Lymphknoten im Mesokolon waren etwa linsengroß, weich und dunkelrot gefärbt.

Der starke Ikterus und das Bild der Leber waren wohl mit der Annahme einer akuten gelben Leberatrophie von mehrtägiger Dauer vereinbar, doch war der Befund der Leber gewiß nicht typisch. Besonders auffallend waren aber die Schwellung der Follikel im Dickdarm mit Bildung kleinster Geschwürchen, die markige Schwellung der Lymphknoten des Mesokolons und der Milztumor. Diese Veränderungen gehören gewiß nicht zum typischen Befunde einer akuten gelben Leberatrophie, sondern legten vielmehr den Verdacht auf eine Paratyphusinfektion nahe. Auch der Umstand, daß sich die Erkrankung im Anschlusse an den Genuß einer Wurst entwickelt haben soll, wäre mit dieser Annahme vereinbar gewesen, ist doch allgemein bekannt, daß eine Paratyphusinfektion oft die Grundlage einer Fleisch- oder Wurstvergiftung bildet. Die in der Leber vorgefundenen Veränderungen hätten gleichfalls durch eine Paratyphusinfektion ihre Erklärung finden können. (Vgl. die Ausführungen von *Mönckeberg*¹⁾ und die sich anschließende Diskussion auf der XVIII. Tagung der deutsch. path. Gesellschaft.) Die weitere Aufklärung dieses Falles mußte daher von der bakteriologischen, histologischen und serologischen Untersuchung erhofft werden.

Die mit dem Leichenserum ausgeführten Agglutinationsproben auf Typhus-, Paratyphus-A- und B-Bacillen fielen vollkommen negativ aus. Bei der bakteriologischen Untersuchung erwies sich die Galle steril. Aus der Milz, den Lymphknoten des Mesokolons und dem Darminhalt konnten keine Typhus- oder Paratyphusbacillen gezüchtet werden. Hingegen wuchsen aus den Abstrichen der Milz- und Lymphknoten auf dem *Drigalski*schen Nährboden reichlich intensiv blaufärbte Kolonien. Dieselben gehörten einem gramnegativen Stäbchen an, das sich bei weiterer Bestimmung als typischer *Bacillus faecalis alcaligenes* erwies und alle von *Petruschky*²⁾ angegebenen Eigenschaften zeigte. Nach Passage von *Dieudonné*schem Nährboden wies der *Bacillus* Kommaform auf.

Die histologische Untersuchung der Organe ergab nachstehende Befunde:

Leber: Die Leberläppchen sind undeutlich voneinander abgrenzbar und lassen nirgends einen normalen Aufbau erkennen. Radiär gestellte Leberzellbalken sind nicht zu sehen, vielmehr finden sich in den Maschen der Stützsubstanz durcheinander gewürfelte, unregelmäßig gestaltete, meist stark geschrumpfte oder verfettete Zellen, die kaum mehr als Leberzellen erkennbar sind, ferner reichlich rote Blutkörperchen wie auch kernlose Schollen und Zelldetritus. Daneben finden sich fast in allen Läppchen ohne bestimmte Anordnung, bald mehr in der Peripherie, bald mehr in der Nähe der Zentralvene oder auch in der intermediären Zone, einzeln liegende oder kleinere Verbände bildende, große Leberzellen mit gut färbbarem Protoplasma und dunklen Kernen, deren manchmal mehrere in einer Zelle vorhanden sind. Die interlobulären Septen sind stellenweise etwas breiter und enthalten reichlich Lymphocyten. Oft findet sich hier auch eine Vermehrung der Gallengänge. Bei Sudanfärbung erweisen sich im allgemeinen nur die beschriebenen, großen Zellen fetthaltig, während in den zwischen den Maschen des Stützgerüsts liegenden, geschrumpften Zellen und im Detritus nur äußerst wenig Fett in Form kleinster Kügelchen zu sehen ist. Die Untersuchung mehrerer Schnitte auf Bakterien blieb ergebnislos.

Dickdarm: Die Schleimhaut zeigt, abgesehen von den gleich zu beschreibenden Stellen, keine wesentliche Veränderung. Die Submucosa ist verbreitert und stellenweise ziemlich stark aufgelockert. Die Lymphfollikel sind zum Teil klein, zum Teil aber sehr stark vergrößert und dann gegen die Umgebung unscharf abgegrenzt. Die kleinen Follikel bestehen nur aus Lymphocyten, während die vergrößerten zahlreiche polynucleäre Leukocyten und große, helle, epitheloide Zellen mit relativ kleinem, blasigem Kern enthalten. Zwischen diesen finden sich auch vereinzelt gleichgroße Zellen mit sehr großem, die Zellen fast ganz ausfüllendem, dunklerem, chromatinreichem Kern. Die Lymphocyten treten in diesen Herden an Zahl gegenüber den übrigen Zellarten weit zurück und sind vorwiegend an der Peripherie in etwas größerer Menge angesammelt. Diese Herde wölben die Schleimhaut vor, einzelne sind im Zentrum in großer Ausdehnung zerfallen, wodurch buchtige Hohlräume entstehen, über deren Kuppe *Muscularis mucosae* und *Mucosa* vollständig fehlen. Auf diese Weise entstehen kleine Geschwüre in der Schleimhaut, deren Grund von polynucleären Leukocyten und den eben beschriebenen, großen, epitheloiden Zellen gebildet ist. Die Leukocyten zeigen vielfach starken Kernzerfall. Oft sind auch Kernbröckel in dem Protoplasma der epitheloiden Zellen eingeschlossen. Bei Bakterienfärbung lassen sich vereinzelt auf der Schleim-

hautoberfläche und in den buchtigen Hohlräumen kurze, plumpe Bacillen nachweisen. (Da das Material in Formalin konserviert worden war, ließen sich die Bakterien schlechter färben.)

Lymphknoten des Mesokolons: In den untersuchten Lymphknoten fällt vor allem eine mächtige Erweiterung der Sinus auf, durch welche das Lymphgewebe sowohl der Follikel als auch der Markstränge wesentlich verschmälert wird. Die lacunenförmig erweiterten Sinus sind mit Zellen vollgepfropft und zwar vorwiegend mit ziemlich großen, runden oder ovalen Zellen mit reichlichem Protoplasma und ziemlich großem, blassem Kern, offenbar desquamierten Endothelzellen. In ihrem Protoplasma sind mehrfach Kerntrümmer eingeschlossen. Zwischen diesen Zellen liegen auch Lymphocyten und polynucleäre Leukocyten. In den Randsinus finden sich reichlich rote Blutkörperchen, während sie in den zentralen Anteilen der Drüse nur spärlich vorhanden sind oder ganz fehlen. Die Drüsenkapsel ist zart und nicht infiltriert. In mehreren Schnitten sind keine Bakterien nachzuweisen.

Die histologische Untersuchung ergab also in der Leber eine ausgebreitete, die einzelnen Läppchen in ihrer ganzen Ausdehnung betreffende Nekrose, mithin tatsächlich den Befund einer akuten gelben Leberatrophie. Der Umstand, daß in einzelnen Läppchen bereits Regeneration von Leberzellen nachweisbar war, spricht dafür, daß der Prozeß schon einige Tage gedauert haben dürfte.

Andererseits schien die histologische Untersuchung der markig geschwollenen Lymphknoten des Mesokolons und der Follikel im Dickdarm, ihre Zusammensetzung aus großen epitheloiden Zellen vom Charakter der „Typhuszellen“, teilweise mit Phagocytose, die schon makroskopisch geäußerte Vermutung einer Paratyphusinfektion zu bestätigen. Es sei hierbei auf die Untersuchungen von *C. Sternberg*³⁾ über Paratyphus verwiesen, denen zufolge auch in den Fällen follikulärer Enteritis, in welchen eine markige Schwellung der Darmfollikel fehlt, die mikroskopische Untersuchung der hyperplastischen Follikel Typhuszellen und Zellen mit phagocytierten Kerntrümmern nachweisen läßt. Der erhobene Befund würde also jener Form des Paratyphus entsprechen, welche nach *C. Sternberg* „durch diffus entzündliche Veränderungen mit Schwellung der Lymphfollikel und Plaques und follikulärer Geschwürsbildung“, also durch eine follikuläre Enteritis mit Ulcerationen charakterisiert ist.

Mit dieser Deutung stehen aber die Ergebnisse der bakteriologischen und serologischen Untersuchungen nicht im Einklang. Wie eben angegeben, fiel die Agglutination mit dem Leichenserum auf Paratyphusbacillen negativ aus. Bedenken wir, daß es sich der Anamnese zufolge bereits um die zweite Krankheitswoche gehandelt haben müßte, so kommt dem negativen Ausfall der Agglutinationsprobe zweifellos eine große Bedeutung zu. Dies um so mehr, wenn wir gleichzeitig den negativen Ausfall der bakteriologischen Untersuchung in Betracht ziehen. Dem Umstand, daß im Darminhalte keine Paratyphusbacillen gefunden

werden konnten, möchten wir keine große Bedeutung beimessen, lassen doch Stuhluntersuchungen auf Typhus- und Paratyphusbacillen ebenso wie auf Dysenteriebacillen so häufig im Stiche. Weit wichtiger ist, daß die Galle, in der bei Typhus und Paratyphus fast regelmäßig und lange Zeit hindurch die Erreger nachgewiesen werden können, steril war, und daß sich auch bei der bakteriologischen Untersuchung von Milz und Lymphdrüsen, welche letztere gerade bei Paratyphusfällen an der Leiche in der Regel ein positives Resultat ergeben, keine Paratyphusbacillen vorfanden.

Mit Rücksicht auf diesen vollkommen negativen Ausfall der serologischen und bakteriologischen Untersuchung glauben wir trotz des erhobenen anatomischen Befundes, der ja nicht als pathognomisch für eine Paratyphusinfektion bezeichnet werden kann, diese Diagnose fallen lassen zu müssen. Um so eher müssen wir dem Nachweis des *Bacillus faecalis alcaligenes* in Milz und Lymphdrüse Beachtung schenken. Wäre dieser Befund nur im Darm erhoben worden, so hätten wir ihm sicherlich keinerlei Bedeutung beigemessen. Der Nachweis in Milz und Lymphdrüse war aber um so beachtenswerter, als er den alleinigen Befund darstellte und eine Verunreinigung kaum anzunehmen ist, da Entnahme und Verarbeitung des Materials unter den üblichen Kautelen vorgenommen worden sind.

Um nun darüber Aufschluß zu erhalten, ob dem *Bacillus faecalis alcaligenes* im vorliegenden Falle eine pathogene Bedeutung zukommt; untersuchten wir, ob die aus Milz und Lymphdrüse gezüchteten Stämme durch das Serum der Leiche agglutiniert werden. Tatsächlich fiel die Agglutination bis zu einer Verdünnung von 1 : 160 komplett, bis zu einer Verdünnung von 1 : 12 000 in Spuren positiv aus, während ein zum Vergleich herangezogener *Fäkalis*stamm aus der Sammlung des Institutes durch das gleiche Serum nicht agglutiniert wurde.

In der einschlägigen Literatur wird vereinzelt dem *Bacillus faecalis alcaligenes* eine pathogene Bedeutung beigemessen. Es sei hierbei daran erinnert, daß schon *Petruschky*⁴⁾, der den von ihm entdeckten *Bacillus faecalis alcaligenes* ursprünglich für einen Saprophyten hielt, später doch geneigt war, diesem Bakterium eine pathogene Bedeutung zuzuerkennen, als er es in einem Typhusfalle aus den Roseolen in Reinkultur züchten konnte. In gleichem Sinne sprechen sich andere Autoren, z. B. *Altschüler*⁵⁾, *Hamm*⁶⁾, *Straub* und *Krais*⁷⁾, *Trincas* und *Olla*⁸⁾, *Oppenheimer*⁹⁾, *Laforge*¹⁰⁾, *Hanser* und *Springer*¹¹⁾, *Fürth*¹²⁾, aus, doch wurde gegen einzelne dieser Angaben der Einwand erhoben, daß der in den betreffenden Arbeiten beschriebene *Bacillus* sich in mehrfacher Hinsicht von dem *Petruschky*schen *Bacillus faecalis alcaligenes* unterscheide [vgl. die Einwände von *Klimenko*¹³⁾ und *Kraus* und *Klafoten*¹⁴⁾]. In einzelnen Fällen wurden analoge serologische Befunde wie

in unserem Falle erhoben und auf Grund derselben eine pathogene Bedeutung des in Rede stehenden *Bacillus* angenommen.

So fand *Laforge* im Blut eines Kranken, der an einer typhusähnlichen Affektion litt, den *Bacillus faecalis alcaligenes*. Der Stamm wurde vom Serum des Kranken zunächst bis 1 : 150 agglutiniert, während die Agglutination auf Typhus- und Paratyphusbacillen negativ ausfiel. Von einem hochwertigen Typhusimmenserum wurde der gefundene *Bacillus* nur bis 1 : 30, von dem Serum eines Typhuskranken gar nicht agglutiniert. Später agglutinierte das Serum des Kranken den eigenen *Faecalis*stamm bis 1 : 200, einen Typhusstamm bis 1 : 50. Im Stuhle des Kranken wurde der *Bacillus faecalis alcaligenes* (so wie in unserem Falle) nicht gefunden. *Fürth* berichtet über 6 Fälle, die ein typhusähnliches Krankheitsbild darboten. Bei einem von diesen Patienten wurde aus dem Blute, bei einem anderen aus dem Stuhle ein *Bacillus faecalis alcaligenes* gezüchtet. Das Serum des ersteren agglutinierte den Stamm des letzteren bis 1 : 80, den eigenen Stamm etwas stärker, während der ersterwähnte, aus dem Blute gezüchtete Stamm von dem Serum des zweiten Kranken bis 1 : 60 und beide Stämme von dem Serum eines dritten Kranken bis 1 : 120 agglutiniert wurden. Ein fremder *Faecalis*stamm wurde durch diese Krankensera nicht agglutiniert. *Fürth* hält es daher nicht für ausgeschlossen, daß in seinen Fällen der *Bac. faec. alc.* als Krankheitserreger zu betrachten sei.

Die spärlichen in der Literatur vorliegenden Erfahrungen scheinen also für eine Spezifität der Agglutination des *Bacillus faecalis alcaligenes* zu sprechen. Da in unserem Falle der Agglutinationstiter ziemlich hoch war, wären wir mithin berechtigt, hier den *Bacillus faecalis alcaligenes* als den Erreger der Erkrankung anzusprechen.

Obduktionsbefunde einschlägiger Fälle liegen in der Literatur bisher nur in geringer Zahl vor. Sie unterscheiden sich allerdings sehr wesentlich von dem in unserem Falle erhobenen Befunde. Die einzelnen Fälle, in denen der *Bacillus faecalis alcaligenes* als Erreger angesprochen wurde, betreffen ganz verschiedene Erkrankungen, z. B. eine Pyelitis (*Oppenheimer*), eine Peritonitis und Pyelonephritis (*Hamm*), eine typhusähnlich verlaufende Erkrankung (*Altschüler*). Soweit uns die einschlägige Literatur bekannt wurde, fanden wir nur einen Fall, in welchem bei der Obduktion eine Darmerkrankung festgestellt werden konnte. Es ist dies die Mitteilung von *Hanser* und *Springer*. In diesem Falle war die Dickdarmschleimhaut an umschriebenen Stellen etwas gerötet, die Milz wenig vergrößert, etwas weicher, bläulichrot, mit weicher, abstreifbarer Pulpa. Allerdings entspricht, wie früher erwähnt, nach *Kraus* und *Klaften* der gefundene Erreger nicht ganz dem *Bacillus faecalis alcaligenes* im Sinne *Petrushkys*.

Wofern in unserem Falle tatsächlich der *Bacillus faecalis alcaligenes* als Erreger der Erkrankung angesehen werden darf, wäre es von Interesse, daß er im Darm ähnliche anatomische Veränderungen hervorrief wie Paratyphusbacillen, und in den mesenterialen Lymphdrüsen und in der Milz auch wie Typhusbacillen, also Bakterien, denen er seinem kulturellen Verhalten nach nahe steht.

Es entsteht nun die Frage, ob in dem vorliegenden Falle zwischen der Affektion der Leber, der akuten gelben Leberatrophie und der Faecalisinfektion bzw. der Darmerkrankung ein Zusammenhang besteht. Mit Sicherheit können wir auf Grund der verlässlichen Anamnese und des anatomischen Befundes nur behaupten, daß die Lebererkrankung im Verlaufe der Darmerkrankung aufgetreten ist. Da letztere ganz akut einsetzte, vermögen wir ihre Dauer — 10 Tage — ganz genau anzugeben, während die Erkrankung der Leber dem anatomischen Befunde zufolge nicht so lange bestanden haben kann. Damit steht auch die Angabe in Einklang, daß der Ikterus erst einige Tage nach Beginn der Darminfektion aufgetreten war. Nun könnte ja das Zusammentreffen der Darmerkrankung und der Leberatrophie ein zufälliges gewesen sein. Es ist aber nach unseren sonstigen einschlägigen Erfahrungen wohl weit wahrscheinlicher, einen kausalen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen anzunehmen. Es sei hierbei darauf hingewiesen, daß in der Literatur mehrere Fälle von akuter gelber Leberatrophie beschrieben wurden, in welchen spezifische oder unspezifische Darmerkrankungen bestanden, z. B. tuberkulöse Geschwüre [*Wegerle*¹⁵], in Abheilung begriffene Typhusgeschwüre [*Dörfler*¹⁶], Residuen nach einer Paratyphusinfektion [*Hanser*¹⁷], Ecchymosen im Darm mit Schwellung der solitären Follikel [*Pollitzer*¹⁸], eine hämorrhagische Gastroenteritis mit kleinen Erosionen [*Umber und Versé*¹⁹], Rötung und Schwellung der Dickdarmschleimhaut [*Stroebe*²⁰], Duodenalgeschwüre bzw. dysenterische Verschorfungen [*Schubert und Geipel*²¹].

Inwieweit in den genannten Fällen Leber- und Darmveränderungen voneinander abhängig sind, können wir nicht entscheiden. In unserem Falle macht es der klinische Verlauf wahrscheinlich, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Leber- und Darmerkrankung besteht. Andererseits ergibt sich aber kein Anhaltspunkt für die Annahme, daß die akute gelbe Leberatrophie eine direkte Bakterienwirkung darstellt, id est durch den *Bacillus faecalis alcaligenes* hervorgerufen wurde, wofür wir denselben tatsächlich als Erreger des Darmprozesses ansprechen dürfen. Es sei in dieser Beziehung daran erinnert, daß weder bakteriologisch in der Galle noch histologisch in der Leber Bacillen nachgewiesen werden konnten und daß der histologische Befund der Leber sich in keiner Weise von jenem unterschied, der gewöhnlich bei akuter gelber Leberatrophie (ohne gleichzeitige bakterielle Infektion) angetroffen wird. Wir denken uns vielmehr den Zusammenhang derart, daß die durch eine Wurstvergiftung (Infektion durch den *Bacillus faecalis alcaligenes*?) ausgelöste Darmerkrankung zur Entstehung enterogener Gifte Veranlassung gegeben hat, und daß diese die akute Leberatrophie verursacht haben.

B. Multiple knotige Hyperplasie der Leber und Milz im Kindesalter.

In diesem Falle handelt es sich um einen 14-jährigen Knaben, dessen Familienanamnese belanglos ist. Im Jahre 1919 sollen ohne bekannte Ursache Gelbsucht und Schwellung der Beine aufgetreten sein. Damals lag Pat. nach seiner Angabe längere Zeit in einem Spitale. Die Krankengeschichte aus dieser Zeit war leider nicht erhältlich. In der Folgezeit war eine vorübergehende Besserung im Allgemeinbefinden und ein Zurückgehen der Ödeme bemerkbar, doch blieb immer ein geringer Grad von Ikterus zurück. Im April 1921 trat wieder eine Verschlechterung ein, so daß Pat. das St.-Josefs-Kinderspital (Prim. Dr. E. Rossiwal) aufsuchte. Bei seiner Aufnahme zeigte er starken Ikterus, Ascites, eine etwas vergrößerte und druckschmerzhaft Leber, eine vergrößerte Milz, die drei Querfinger unter den Rippenbogen und in der Medianlinie bis zum Nabel reichte, Caput medusae und Schwellung der Beine und des Genitales. Wiederholte Blutuntersuchungen nach Wassermann lieferten negative Resultate. Im Dezember 1921 wurde Pat. gebessert entlassen, doch schon wenige Wochen später fand er sich mit denselben Erscheinungen wieder ein. Er wies klinisch die gleichen Befunde auf, nur hatte der Grad des Ikterus etwas zugenommen. Ende Januar starb Pat. an unstillbarer Hämatemesis.

Die Sektionsdiagnose (Prof. Dr. C. Sternberg) lautete: *Hepatitis interstitialis chron. cum cicatricibus et cum regeneratione adenomatosa hepatis. Tumor lienis chronicus. Incrassatio peritonei parietalis et textus cellulosi retroperitonealis et perinealis. Hyperaemia mechanica renum. Dilatatio venarum parietis abdominis et venarum oesophagi, quarum quaedam perforata subsequente haemorrhagia gravi ventriculi et intestini. Catarrhus ventriculi chronicus. Hyperaemia et oedema pulmonum et cerebri. Ascites.*

Die Leber ergibt folgenden Befund (die Beschreibung ist nach dem in Formalinkonservierten Präparat angefertigt): Sie hat die Durchmesser $21 \times 16,5 \times 10$ cm, ist sehr plump und hat eine stark gewölbte Oberfläche. Der rechte Lappen hat eine Breite von 15 cm, der linke von 6 cm. Die Oberfläche des rechten Lappens und der an das Ligamentum suspensorium angrenzenden Teile des linken Lappens ist unregelmäßig bucklig, indem sich im Bereiche der unteren Hälfte des rechten Lappens und unmittelbar neben dem Lig. susp. ausgedehnte, hellgelbe Anteile, die auch zu größeren Herden konfluieren, flach verwölben. Die angrenzenden Partien der Leberoberfläche sind wesentlich dunkler gefärbt und gegen die beschriebenen vortretenden Gewebsinseln eingesunken. Die Kapsel ist allenthalben dünn, über den vortretenden hellgelben Anteilen glatt ausgespannt, über den eingesunkenen Partien fein gerunzelt oder feinwarzig. Am ausgesprochensten ist diese Veränderung am lateralen Rand des linken Lappens, der beträchtlich geschrumpft und dünn erscheint. Der untere Rand der Leber ist im Bereich des linken Lappens gleichfalls sehr scharf, im Bereich des rechten Lappens, namentlich des lateralen Anteiles, plump. Horizontale Durchschnitte durch beide Leberlappen geben recht wechselnde Bilder. Entsprechend den vortretenden Anteilen sieht man größere und kleinere Inseln von Lebergewebe, die auf der Schnittfläche gegen die Umgebung vortreten, durch ihre hellgelbe Färbung auffallen und einen grobalveolären Aufbau darbieten. Zwischen ihnen finden sich ausgedehnte, unregelmäßige, dunkler gefärbte Anteile eines zähen Gewebes, in welchem nur da und dort kleinere Inseln des oben beschriebenen, hellgelben Gewebes zu sehen sind. Die eingesunkenen Anteile haben wechselnde Ausdehnung und nehmen z. B. in der Umgebung des Lig. susp. einen sehr großen Bezirk ein, innerhalb dessen nur wenige runde oder ovale, gutbegrenzte Inseln gelben Lebergewebes zu sehen sind. Die einzelnen Bezirke dieses zähen, dunklen Gewebes hängen vielfach untereinander zusammen, so daß sie gleich-

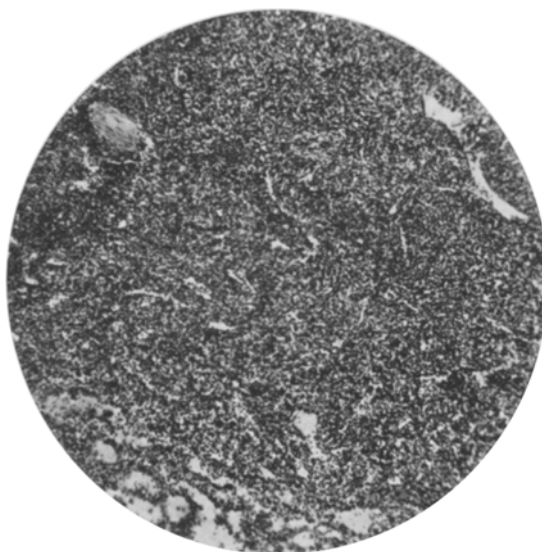
sam ein verzweigtes Netzwerk darstellen, welches sich über die ganze Schnittfläche erstreckt.

Die Milz war sehr beträchtlich vergrößert und bot das Bild eines chronischen Stauungstumors dar. Auf der Schnittfläche zeigten sich in der Nähe der Kapsel einzelne runde, etwa kirschkernegroße, scharf begrenzte, gegen die Umgebung etwas vortretende Knoten von lichterer Farbe.

Da das makroskopische Aussehen der Leber den Verdacht auf eineluetische Erkrankung nahelegte, wurde mit dem Leichenserum die *Wassermannsche* Reaktion angestellt. Diese ergab wie die intra vitam erhobenen Befunde ein negatives Resultat.

Histologischer Befund.

Leber: Die normale Läppchenstruktur ist nirgends mehr erhalten, vielmehr sieht man allenthalben teils scharf umschriebene, teils unscharf begrenzte Inseln



von Lebergewebe von sehr wechselnder Größe, die durch breite Lager eines feinschwebigen Bindegewebes voneinander getrennt sind. Die gut umschriebenen Leberinseln erlangen oft einen recht beträchtlichen Umfang, nehmen bisweilen zwei Gesichtsfelder ein und bestehen aus Zellen, die vollkommen normalen Leberzellen gleichen und kleinere und größere Balken bilden. Letztere zeigen jedoch nirgends eine radiäre Anordnung, sondern sind bald parallel, bald regellos gelagert, so daß nirgends das Bild eines normalen Leberläppchens zustande kommt. Die zwischen diesen Zellen befindlichen Capillaren sind

durchwegs auffallend weit. In den breiten, zwischen den einzelnen Leberinseln befindlichen Bindegewebslagern finden sich da und dort einzelne, wie versprengte Leberzellen oder auch kleinere, unregelmäßig begrenzte Verbände und Gruppen solcher, ferner sehr reichlich Gallengänge mit schmalem, spaltförmigem Lumen, sowie weite, dünnwandige Blutgefäße, die oft förmliche Lacunen bilden, so daß kavernomähnliche Bilder zustande kommen. An anderen Stellen ist das Bindegewebe hochgradig aufgelockert, ödematös durchtränkt. Je nach Menge und Ausdehnung der vorhandenen Leberinseln ergeben sich an verschiedenen Stellen recht wechselnde Bilder. Während manchmal die Lebergewebsinseln sehr umfangreich sind, finden sich an anderen Stellen überwiegend jene eben besprochenen Bindegewebslager, in welchen nur wenige und kleine Zellinseln liegen. Ganz besonders gilt dies für den linken Lappen, in welchem das Lebergewebe sehr beträchtlich vermindert erscheint, während große, sich über mehrere Gesichtsfelder erstreckende Anteile von jenem lockeren Bindegewebe gebildet werden, in welchem oft nur ganz vereinzelt kleine Gruppen von Leberzellen eingeschlossen sind.

Milz: Die Follikel haben gewöhnliche Größe. Die Pulpa ist mäßig zellreich, aber sehr blutreich. Die Sinus sind stark ausgedehnt, oft sogar beträchtlich erweitert; stellenweise finden sich auch kleine Blutungen. Die schon makroskopisch deutlich sichtbaren Knoten zeigen auch mikroskopisch gegen das umgebende Milzgewebe eine ziemlich scharfe Abgrenzung (Abb.). Das letztere ist deutlich komprimiert und gleichsam schalenförmig um die Knoten geschichtet. Das Gewebe der Knoten grenzt unmittelbar an das Milzparenchym (Follikel, Pulpa und Trabekel) an, ohne durch eine Kapsel von demselben getrennt zu sein. Die Knoten bauen sich aus breiten Pulpasträngen auf, welche die gleiche Zusammensetzung aufweisen wie die umgebende Milzpulpa. Diese Stränge sind aus einem engmaschigen Reticulum zusammengesetzt, in welchem Lymphocyten, Leucocyten, große einkernige Rundzellen und Zellen mit spindeligem Kerne eingelagert sind. Sie übertreffen jedoch die Pulpastränge der normalen Milz sehr beträchtlich an Umfang und Dicke. Zwischen diesen breiten Strängen liegen weite, zartwandige, blutgefüllte Räume, die von einem regelmäßigen, einreihigen Endothel ausgekleidet sind. Vereinzelt bilden diese Räume weite Lacunen. Da und dort liegen innerhalb der Knoten große Schrägschnitte von Trabekeln.

Auf Grund der histologischen Untersuchung mußte daher die makroskopisch gestellte Obduktionsdiagnose berichtigt werden. Am frischen Präparate — die im Vorstehenden gegebene Beschreibung der Leber ist, wie angegeben, nach Konservierung in Formalin angefertigt — schienen die eingesunkenen Partien breite, eingezogene und unregelmäßig verzweigte Narben darzustellen, die zwischen Knollen und Knoten regenerierten Lebergewebes gelegen sind. So bot die Leber ein Bild dar, das an jenes des *Hepar lobatum* erinnerte. Allerdings waren die intra vitam mehrmals vorgenommenen und ebenso die mit dem Leichenserum ausgeführten Wassermannschen Reaktionen negativ ausgefallen. Wurde schon dadurch die Annahme einerluetischen Veränderung einigermaßen in Frage gestellt, so wurde sie durch den histologischen Befund vollkommen widerlegt. Dieser zeigt, daß nicht, wie angenommen, eine Bindegewebswucherung auf entzündlicher Grundlage vorlag, sondern daß in umfangreichen Anteilen der Leber das spezifische Parenchym fehlt und nur das Stützgerüst zurückgeblieben ist. Es muß sich also um einen Prozeß gehandelt haben, der einerseits zu ausgedehntem Untergange von Lebergewebe, anderseits zu Regenerationen in Form kleinerer und größerer Inseln und großer, über die Oberfläche und Schnittfläche sich vorwölbender Knoten ohne Proliferation von Bindegewebe und ohne Entwicklung von Schwielen oder Narben geführt hat. Dieser Befund zwingt mithin zur Deutung, daß hier eine ausgeheilte Leberatrophie mit knotiger Hyperplasie vorliegt. Mit diesem zuerst von *Marchand*²²⁾ und in der Folge wiederholt von anderen Autoren beschriebenen Bilde zeigt die Leber in unserem Falle sowohl im makroskopischen als auch im mikroskopischen Verhalten vollständige Übereinstimmung. Die sehr beträchtliche Stauung in den Ästen der Pfortader, die vielfach zur Bildung lacunenartiger Räume geführt hat, erklärt sich ungezwungen aus dem mit ausgedehntem Untergang von

Lebergewebe verbundenen Schwund von Zentralvenen und Lebercapillaren.

Auch die Vergrößerung der Milz ist, wie die histologische Untersuchung zeigt, in erster Linie auf die hochgradige Stauung im Portalkreislauf zurückzuführen, bot sie doch durchaus das Bild einer chronischen Stauungsmilz dar. Einen auffälligen Befund bilden die makroskopisch sichtbaren, scharf begrenzten Knoten. Die histologische Untersuchung zeigt, daß sie durchweg aus Pulpasträngen bestehen, die den gleichen Aufbau wie die umgebende Milzpulpa zeigen und sich von dieser nur durch ihre Breite und unregelmäßige Anordnung unterscheiden. Sie müssen daher als selbständige, mit der Umgebung nicht in Zusammenhang stehende Einlagerungen von Milzgewebe, gleichsam als Nebenmilzen in der Milz, aufgefaßt werden. Der Gedanke ist nicht von der Hand zu weisen, daß diese Knoten umschriebene Hyperplasien der Milz darstellen, die vikariierend für die durch die hochgradige Stauung zugrundegegangenen Anteile eintreten, daß also gleichsam eine knotige Hyperplasie der Milzpulpa vorliegt. Möglich ist es, daß das jugendliche Alter des Patienten die Entwicklung solcher Hyperplasien begünstigte.

Derartige Hyperplasien in der Milz scheinen recht seltene Befunde darzustellen, finden sich aber schon in der älteren Literatur mitgeteilt (So schreibt *Rokitansky*²³⁾: „Ich fand einmal in der Milz eines erwachsenen Individuums in der Tiefe ihres Parenchyms ein den bekannten Nebenmilzen ganz gleiches, kirschengroßes Gebilde von runder Form eingebettet, welches aus Milztextur bestand und durch eine fascienartige Bindegewebshülle von dem umgebenden Parenchym gesondert war.“ Ganz besonders ist aber eine alte Beobachtung von *Friedreich*²⁴⁾ anzuführen, welche als „multiple knotige Hyperplasie der Leber und Milz“ bezeichnet wird und bei der in der Leber offenbar genau die gleichen Veränderungen vorgefunden wurden wie in unserem Falle. In der Milz fanden sich zahllose Geschwülstchen, von denen die kleinsten als runde, eben noch mit freiem Auge sichtbare Pünktchen und Körnchen vortraten, während die größten den Umfang etwa einer Erbse erreichten. Die Geschwülstchen hoben sich durch ihr helleres, grau-rötliches Aussehen deutlich von der Umgebung ab. Je größer sie waren, um so mehr erhoben sie sich über die Schnittfläche und wölbten sich durch die Kapsel vor. Die Leberveränderung dürfte in diesem Falle der vorliegenden Beschreibung *Friedreichs* zufolge als geheilte Atrophie mit knotiger Hyperplasie anzusprechen sein. In neuerer Zeit berichteten *Barantschik*²⁵⁾, *Poscharisky*²⁶⁾, *Kubig*²⁷⁾ und *Ferruccio Vigi*²⁸⁾ über kleine, in der Milz eingeschlossene Nebenmilzen. In diesen Fällen handelt es sich, ebenso wie in einem Falle, der vor kurzem in unserem Institute zur Beobachtung gelangte, um isolierte Knoten.

Die im vorstehenden mitgeteilten Befunde berechtigen also zu dem Schlusse, daß die hier berichtete Beobachtung als ausgeheilte Leberatrophie mit knotiger Hyperplasie der Leber und Milz aufzufassen ist. Hierbei ist das jugendliche Alter des Patienten besonders bemerkenswert.

In der Literatur liegt bereits eine große Anzahl von Mitteilungen über akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter vor. Die letzte derartige Zusammenstellung bringt *Troebs*²⁹⁾, der 66 Fälle gesammelt hat. Andere (von *Troebs* nicht erwähnte) Fälle bringen *Bonome*³⁰⁾ (2- und 4½jähr. Kind), *Soetber*³²⁾ (4jähr. Kn.), *Lyon* und *Deutsch*³³⁾ (3½jähr. Kn.), *Stransky*³⁴⁾ (Säugling) und *Umber*³⁵⁾ (10jähr. M.). Von diesen 73 Fällen betreffen über 60% die ersten 5 Lebensjahre, während die Zeit vom 5.—10. und 10.—15. Lebensjahre annähernd mit je 20% beteiligt ist. Soweit Angaben über das Geschlecht der Kinder vorhanden sind, handelt es sich um 37 Knaben und 23 Mädchen.

Man würde nun gerade von diesen Fällen Aufschluß über die Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie erwarten, kommen doch bei Kindern eine Reihe von Schädlichkeiten in Wegfall, die bei Erwachsenen als Ursache dieses Leidens in Betracht gezogen werden müssen. Überblicken wir daraufhin die einschlägige Literatur, so finden wir recht verschiedene Angaben. An eine infektiöse Ätiologie denken u. a. *Babes*³⁶⁾, *Harbitz*³⁷⁾, *Bonome*, *Carbone*³⁸⁾; *Curschmann*³⁹⁾ sucht die Ursache der akuten gelben Leberatrophie in einem Trauma. *Klopstock*⁴⁰⁾ und *Merkel*⁴¹⁾ halten die Lues als auslösendes Moment für wahrscheinlich. *Lyon* und *Deutsch* denken an okkulte Magen-Darmstörungen, *E. Stransky* an eine toxische Erkrankung. Kurz, es geht aus all diesen Beobachtungen hervor, daß auch im Kindesalter sich bisher kein absolut sicherer Anhaltspunkt für die Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie gefunden hat, und daß im wesentlichen dieselben Ursachen in Betracht gezogen werden wie bei Erwachsenen. Auch in unserem Falle blieb die Ätiologie des Leidens unklar.

Von Interesse ist in dem mitgeteilten Falle ferner die lange, über 2 Jahre sich erstreckende Krankheitsdauer. Nach dem anatomischen Befunde ist die Lebererkrankung bereits vollständig abgelaufen und mit knotiger Hyperplasie ausgeheilt, doch reichte das neugebildete Gewebe quoad vitam nicht aus, wie der immer mehr zunehmende schwere Ikterus anzeigte. Der Untergang sehr zahlreicher Äste der Vena portae hatte ferner eine hochgradige Stauung im Portalkreislauf zur Folge, welche sich durch einen starken Ascites und großen Milztumor äußerte und offenbar auch nicht durch den reichlich entwickelten Kollateralkreislauf (Caput Medusae, Varicen des Oesophagus) kompensiert wurde. Schließlich führte die Ruptur eines Oesophagus varix zur tödlichen Blutung.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Mönckeberg*, Verhandl. d. Path. Ges., 18. Tagung, Jena 1921. — ²⁾ *Petruschky*, Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **6**, 657. 1889. — ³⁾ *Sternberg, C.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**, 278. — ⁴⁾ *Petruschky*, Zentralbl. f. Hyg. **40**, 573. — ⁵⁾ *Altschüler*, Münch. med. Wochenschrift 1904, Nr. 20, S. 868. — ⁶⁾ *Hamm*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 5, S. 239. — ⁷⁾ *Straub und Kraus*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8, S. 380. — ⁸⁾ *Trincas und Olla*, Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref. **43**. 1909. — ⁹⁾ *Oppenheimer*, Zeitschr. f. med. Chirurg. **1**. 1913. — ¹⁰⁾ *Laforgue*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **45**. 1908 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. **43**). — ¹¹⁾ *Hanser und Springer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18, S. 844. — ¹²⁾ *Fürth*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 48, S. 2669. — ¹³⁾ *Klimenko*, Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **43**, 755. 1907. — ¹⁴⁾ *Kraus und Klaffen*, Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **80**, 291. 1918. — ¹⁵⁾ *Wegerle*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **15**, 89. — ¹⁶⁾ *Dörfler*, Münch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 50. — ¹⁷⁾ *Hanser*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 150. — ¹⁸⁾ *Pollitzer*, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. 1865. — ¹⁹⁾ *Umber und Versé*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6. — ²⁰⁾ *Stroebe*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **21**, 397. — ²¹⁾ *Schubert und Geipel*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45. — ²²⁾ *Marchand*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **17**, 296. — ²³⁾ *Rokitansky*, Allg. Wien. med. Zeitung 1859, S. 99. — ²⁴⁾ *Friedreich*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **33**, 48. — ²⁵⁾ *Barantschik*, Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1910, S. 560. — ²⁶⁾ *Poscharisky*, Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1910, S. 560. — ²⁷⁾ *Kubig*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **26**. — ²⁸⁾ *Ferruccio Vigi*, Pathologica 1922. — ²⁹⁾ *Troebs*, Inaug.-Diss. Jena 1920. — ³⁰⁾ *Bonome*, II a Reunione della Soc. ital. di path. Lo sperimentale A. **57**. 1903; nach *Morpurgo*. — ³¹⁾ *Morpurgo*, Lubarsch, Ergebn. d. Pathol. **12**, 113. — ³²⁾ *Soetber*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **50**. — ³³⁾ *Lyon und Deutsch*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **32**, 292. — ³⁴⁾ *Stransky, Eugen*, Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. **23**, Heft 5. — ³⁵⁾ *Umber*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 20. — ³⁶⁾ *Babes*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **136**, 1. 1894. — ³⁷⁾ *Harbitz*, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17. — ³⁸⁾ *Carbone*, Rif. med. **58**. 1902. — ³⁹⁾ *Curschmann*, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1783. — ⁴⁰⁾ *Klopstock*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**, 254. — ⁴¹⁾ *Merkel*, Münch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 5.