

(Aus dem Pathologischen Institut des staatl. Krankenstifts Zwickau.)

Über den Weg der Entstehung der akuten gelben Leberatrophie und der chronischen Hepatitiden.

Von

P. Heilmann.

(Eingegangen am 30. April 1925.)

Die Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie ist ebenso wie die der chronischen Formen der Hepatitis nicht einheitlich. Die akute Atrophie ist nur die stürmischste Reaktion auf eine qualitativ und quantitativ schwerste Alteration des Lebergewebes. Je nach Art und Größe dieser letzten Endes immer toxischen Schädigung ist eben der Verlauf ganz stürmisch, weniger stürmisch oder schleichend: — akut, subakut oder chronisch. Pathologisch-anatomisch tritt das durch die bekannten Bilder der akuten und subakuten Leberatrophie, der hypertrophischen und atrophischen Cirrhose in Erscheinung. Weniger stark wirkende Giftstoffe, deren Zuführung zur Leber entweder nur auf kleinere Zeiträume beschränkt oder deren Wirkung auf das Lebergewebe im Vergleich zu anderen Schädlichkeiten gering ist, werden dementsprechend auch geringfügigere anatomische Veränderungen setzen, z. B. kleine Nekrosen, kleine Knötchen aus epitheloiden oder Rundzellen im Parenchym oder im interlobulären Gewebe.

Wie gelangt das schädigende Agens in die Leber? Es sind dafür 2 Wege möglich. Der eine Weg ist durch den großen Kreislauf bei einer Allgemeinintoxikation oder -infektion, in letzter Linie also durch die Leberarterie. Das andere Mal werden die Gifte vom Darm aus durch den Pfortaderkreislauf zugeführt. Die Leber bildet ja ein Filter für das Blut aus dem Magendarmkanal, sie wirkt entgiftend, solange die zugeführten Stoffe in ihrem Giftgehalt nicht über das Maß des normalerweise Erträglichen hinausgehen. Natürlich werden bei verschiedenen Menschen individuelle Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit der Leber gegenüber der Art und Menge des Giftes bestehen: eine Leber wird sich in konstitutioneller und dispositioneller Hinsicht nicht so verhalten wie die andere. Das gilt natürlich für beide Wege die der Giftaufnahme. Genau so wie die Leber ein Filter für die durch Pfortader aufgenommenen Stoffe ist, so sind es die mesenterialen Lymphknoten für die gleichzeitig vom Darm aus in die Lymphbahnen gelangten Stoffe.

Man kann annehmen, daß nur bei schwerer Beeinträchtigung dieser beiden Filter schädliche Stoffe vom Darm aus durch sie hindurch in den allgemeinen Kreislauf gelangen.

Für den ersten Weg über den großen Kreislauf als Ausdruck einer Allgemeinvergiftung seien nur kurz die bekanntesten Beispiele erwähnt: Die akute Leberatrophie während der Schwangerschaft ist ein Beispiel für stärkste Giftwirkung. Geringe Wirkungen des durch die Befruchtung in den Körper eingedrungenen zwar nicht art- aber individuumfremden Eiweißes sehen wir manchmal schon wenige Tage nach dieser als Störung im Allgemeinbefinden. Größere Reaktionen werden durch die Hyperemesis, stärkste durch Eklampsie oder akute Atrophie dargestellt (*Schultheiß*). Weiter rechnet man hierher die a. g. A. im Gefolge von Infektionskrankheiten, wie sie auch schon bei Kindern auftreten kann und wie sie manchmal bei Typhus und bei Allgemeininfektion mit den gewöhnlichen Eitererregern vorkommt. Im sekundären Stadium der Lues wird sie auch öfter beobachtet (*Veszprémi*). Ob einer Salvarsaneinspritzung dabei die Rolle eines auslösenden Umstandes zukommt oder nicht, steht noch zur Erörterung. Manche Verfasser (*Herzheimer*) stellen das in Abrede, während andere, z. B. *Umber*, dem Salvarsan sogar einen die Leberzerstörung hemmenden Einfluß zuschreiben möchten. Ferner erinnere ich an die bei Chloroformvergiftung ab und zu vorkommenden Fälle von a. g. A. Hierher gehören auch die bei Weilscher Krankheit beschriebenen Leberveränderungen. Gehen die Kranken an a. g. A. nicht innerhalb weniger Tage zugrunde, so kann es zur Entstehung des subakuten Stadiums im Sinne von *Seyfarth* kommen, wo sich eine Regeneration von Lebergewebe bis zur Ausbildung der knotigen Hyperplasie findet, neben der aber meist die Zerstörung weiter fortschreitet. Auch bei der hypertrophischen Cirrhose werden Gifteinflüsse, z. B. chronische Infektionen als Ursache vermutet. Die atrophische Cirrhose kann ebenfalls durch Lues entstehen und sich manchmal auch im Anschluß an akute Infektionskrankheiten entwickeln. Ferner erwähne ich hier die Lebercirrhose bei Bantischer Krankheit, die *Marchand* und *Chiari* zum größten Teil auf Lues zurückführen. *Lintwære* sieht viele Fälle von Anämien, Splenomegalien und Lebercirrhose nicht als selbständige Krankheiten an, sondern meint, daß sie alle der Ausdruck derselben oder einer ähnlichen Schädigung sind, und daß diese nur quantitativ verschieden wirkt. Für die atrophische Cirrhose wird vielfach der Alkohol verantwortlich gemacht. Doch ist hierbei im wesentlichen wohl eine Schädigung der Leber durch die durch den Alkohol indirekt veranlaßten Magendarmstörungen anzunehmen (*Klopstock*). Eine Einwirkung über den großen Kreislauf kommt also hier kaum in Betracht. Bei der chronischen Phosphorvergiftung durch Inhalation finden wir öfter cirrhotische Zustände in der Leber. Es ist

also hierbei wahrscheinlich das Gift durch Vermittlung der Lunge in den großen Kreislauf eingedrungen. Bei der Aufnahme von Phosphor per os kommt es dagegen zu ähnlichen Bildern wie bei der a. g. A. Das Ergebnis einer weniger starken Leberschädigung stellen die Knötchen (Nekrosen, Rundzellenanhäufungen) bei verschiedenen Infektionen dar. Sie kommen besonders bei Typhus, Paratyphus und bei Allgemeininfektion mit Staphylo- und Streptokokken (auch in anderen Organen) vor. Bei Sepsis sieht man auch ab und zu zentrale Verfettung der Leberläppchen. Alle diese Herde sind wohl meist durch Toxine entstanden, die im Blute kreisen (Näheres vgl. bei *Faber*). Echte Embolien von Bakterien können dieselben Bilder verursachen, wenn die Bakterien, wie das wohl meist geschieht, in der Leber abgetötet werden; wenn nicht, so können sie auch Abscesse hervorrufen. Es spielt bei der Entstehung kleiner Nekrosen oft auch eine toxische Gefäßschädigung mit Thrombenbildung eine Rolle, wie wir das ja bei den Nekrosen bei Eklampsie sehen.

Ich komme nun zur Betrachtung der Ätiologie der Leberschädigungen von einem anderen Gesichtspunkte aus, nämlich von dem der Vermittlung der Erkrankung durch den Pfortaderkreislauf. Ich will hier darlegen, daß es oft gelingt, diesen Weg der Entstehung nachzuweisen (und den anderen Weg auszuschließen), wenn die Untersuchung des Darmes, der den Ausgangspunkt der Vergiftung bildet, sowohl makroskopisch wie mikroskopisch im Stiche läßt, wie das ja außerordentlich häufig vorkommt.

Die akute und oft auch die chronische Enteritis ist in anatomischer Hinsicht ein schwieriges Kapitel. Durch die postmortalen Vorgänge werden die histologischen Bilder stark getrübt, wenn nicht vollständig zerstört. Sie zeigen meist eine auffallende Einförmigkeit. Oft ist, wie bei den Darmstörungen der Säuglinge, an der Schleimhaut nichts zu sehen. Schwellung und Rötung, die man erwarten sollte, fehlen ganz. Man findet häufig eher eine Anämie der Schleimhaut, so daß manche Untersucher an durch Gefäßkrämpfe bedingte Zustände denken. Die Deutung einer Entzündung wird weiter noch erschwert, da ja schon normalerweise Leuko- und Lymphocyten in der Darmschleimhaut enthalten sind, und Epithelabschilferungen auch postmortal zustande kommen können. Auch in der Darmwand finden sich oft nur unwesentliche Veränderungen. Auch kann die Frage der Ätiologie solcher Darmstörungen nicht durch eine einseitige Betrachtung vom bakteriologischen Gesichtspunkte aus gelöst werden. Eine eigentliche Enteritis wie z. B. bei der sog. Cholera nostras, bei der sich es oft um eine Infektion mit Paratyphus oder mit Streptokokken handelt, oder wie bei den spezifischen infektiösen Darm-erkrankungen ist manchmal gar nicht vorhanden. Es handelt sich vielmehr häufig um sog. alimentäre Störungen, wo durch Zersetzung des

Darminhalt selbst Giftstoffe gebildet werden. Es gibt eben außer den Bakterien und ihren Toxinen auch noch andere Gifte, Ptomaine und giftige durch rein chemische Vorgänge entstandene Spaltungsprodukte von aufgenommener Nahrung und Darminhalt, die zu schwerer Schädigung der Leber vom Darm aus führen können, ohne im Darm selbst eine mikroskopisch sichtbar zu machende Reaktion bewirkt zu haben, die aber meist, wie wir gleich sehen werden, auf ihrem langen Wege vom Darm durch das Mesenterium entlang den Gefäßen bis zur Leber deutliche Spuren hinterlassen. Und das gilt sowohl für kurze als auch für lange Zeit einwirkende Schädigungen. Auch unterliegt wohl die Art der Bakterienflora im Darm individuellen Schwankungen und wird außerdem noch durch besondere Dispositionen und Nahrungsweise beeinflusst. Man kann annehmen, daß auch die „normalen“ Darmbakterien unter Umständen Giftstoffe liefern können, die die Darmschleimhaut passieren und ihre verheerende Wirkung erst in der Leber entfalten. So sah z. B. *Kaufmann* eine a. g. A. bei wochenlanger Kotretention infolge Dickdarmstenose (ich verweise hier auch auf die Arbeiten von *Eppinger*, *Umber* und *Versé*).

Andererseits sind natürlich auch oft genug makroskopische und mikroskopische Veränderungen am Darm bei den verschiedenen Formen der akuten und chronischen Hepatitis (bes. natürlich bei der letzteren) nachweisbar. Und umgekehrt finden wir bei allen infektiösen spezifischen und unspezifischen, krankhaften Vorgängen am Darm, am Magen und an der Gallenblase Veränderungen in den Mesenterien und in der Leber, auf die ich in einer früheren Arbeit hingewiesen habe. (Dies Archiv Bd. 256. S. 611.) Ich habe dort ausgeführt, daß wir bei entzündlichen Vorgängen an den erwähnten Organen auch eine Beeinflussung der aus ihnen entspringenden Blut- und Lymphgefäße erwarten müssen, wie das ja bei jedem Entzündungsherd am Körper der Fall ist. Für den Magendarmkanal kommen also die Wurzeln der Pfortader und die Lymphspalten und -gefäße in den Mesenterien in Betracht. Denn Bakterien und Toxine gelangen ebenso wie in die Blutkapillaren auch, ja womöglich noch schneller und früher, in die Gewebs- und Lymphspalten des Gekröses und schädigen von da aus erst die zarten Wände der Capillaren, in die sie dann sekundär eindringen. Sie werden in dem lockeren Gewebe des Gekröses und auf dem langen Wege durch dieses leichter Spuren hinterlassen als auf der kurzen Strecke durch Schleimhaut und Wand des Darmes. Das, worauf ich hier hinaus will, ist der Umstand, daß es oft gelingt, bei den verschiedenen hier in Betracht kommenden Leberveränderungen Reaktionen in den Mesenterien nachzuweisen, auch wenn die histologische Untersuchung des Darmes ergebnislos war oder infolge postmortaler Veränderungen ergebnislos verlief.

Solche Reaktionen, die in frischen oder älteren Infiltraten, die oft perivascular liegen, und in Bindegewebsvermehrung bestehen, weisen darauf hin, daß entzündliche Vorgänge am Darm stattgefunden haben müssen. Entzündliche Rundzellenherde darf man natürlich nicht mit schon normalerweise vorkommenden Anhäufungen von Lymphocyten und Lymphknötchen verwechseln. Es müssen eben zahlreiche Herde und richtige Zellzüge vorhanden sein. Oft liegen sie in vermehrtem Bindegewebe, was die Diagnose einer chronischen Entzündung unterstützt. Meist sind ja auch gleichzeitig die Lymphknoten des Gekröses akut oder chronisch entzündlich verändert. Die sog. Keimzentren treten manchmal sehr deutlich hervor. Einfach ist der Nachweis einer stattgehabten entzündlichen Reizung, wenn es sich um frische Erkrankungen handelt. Man findet dann Infiltrate aus polymorphkernigen Leukocyten mit positiver Oxydasereaktion. Es kann aber auch mal der Fall eintreten, daß sich Rundzellenherde in Mesenterium und Leber finden, und daß eine schwere Lebererkrankung außerdem auf dem Wege über den großen Kreislauf entstanden ist, daß eben jeder von beiden Vorgängen etwas für sich ist und daß die Rundzellenherde auf Rechnung einer chronischen Darmerkrankung zu setzen sind; z. B. bei einer Frau mit chronischer Appendicitis sind kleine Rundzellenherde in Gekröse und Leber entstanden. Dazu kommt eine a. g. L. A. bei Schwangerschaft oder eine atrophische Cirrhose bei Lues. Vorsicht in der Beurteilung ist also oft geboten. Bei manchen Lebercirrhosen findet man in den Mesenterien vom Darmansatz bis zur Wurzel wohl Lymphknötchen und auch einzelne Rundzellenhaufen, die aber über das Maß des Gewöhnlichen durchaus nicht hinausgehen, während bei anderen (der Mehrzahl) reichliche und dichte Anhäufungen von Lymphocyten und Plasmazellen gefunden werden. Solche Bilder sind natürlich, was ihre Entstehung anlangt, leicht zu beurteilen.

Bei einer ganz akuten, stürmisch verlaufenden a. g. L. A. finden sich oftmals keine Veränderungen im Mesenterium, auch wenn klinisch die Erscheinungen einer schweren Gastroenteritis bestanden haben, die Zufuhr des Giftes also vom Darm aus als sicher anzunehmen ist. In solchen Fällen hat eben eine sehr schnelle Aufsaugung von den Pfortaderwurzeln aus stattgefunden. Es konnte bei dem schnellen Ablauf der Erkrankung gar nicht erst zur Ausbildung von entzündlichen Veränderungen in den Mesenterien kommen. Bei der Pilzvergiftung (bes. mit Amanitaarten) werden die Toxine ebenfalls sehr schnell resorbiert, gelangen zunächst in die Leber und erzeugen oft der a. g. A. ähnliche Bilder, durchbrechen aber die Filter der Leber und der Lymphknoten rasch und führen so auch bald zu anderen schweren Erscheinungen z. B. von seiten des Nervensystems u. a. Bei anderen Fällen von a. g. A., so vor allem bei den subakuten, ist starke Infiltration in den Mesenterien,

bes. auch mit polymorphkernigen Leukocyten nachzuweisen, während bei der atrophischen Cirrhose die Rundzellen mit Bindegewebsvermehrung vorherrschen. Man muß immer mehrere Teile vom Gekröse vom Darmansatz bis zur Wurzel hinauf histologisch untersuchen. Daß man bei Appendicitis, beim Magengeschwür und bei Entzündungen der Gallenblase den Weg der Schädigung vom Quellgebiet der Entzündung über die Mesenterien bis in die Leber verfolgen kann, habe ich früher ausgeführt. Man findet dann intra- häufiger interlobulär gelegene kleine Nekrosen (bei ganz frischen Prozessen) oder (später) in vermehrtem Bindegewebe Rundzellenherde. Kleine Herdchen können auch durch Gallenstauung entstehen (*Tietze*). Eine chronische infektiöse Gallenstauung kann zur sog. biliären Cirrhose führen.

Zusammenfassung: Es handelte sich in vorliegender Abhandlung darum, zu erörtern, ob wir bei den Erkrankungen der Leber von der akuten gelben Atrophie bis zur atrophischen Cirrhose und den kleinen herdförmigen Nekrosen und Zellanhäufungen feststellen können, ob sie auf dem Wege über den großen Kreislauf oder enterogen durch Vermittlung des Pfortadersystems entstanden sind. Beide Wege sind möglich. Der Nachweis einer enterogenen Entstehung (wodurch der andere Weg ausgeschlossen werden kann) gelingt oft dadurch, daß wir akute oder chronisch-entzündliche Veränderungen an den Mesenterien sehen. Wertvoll kann dieser Nachweis sein, wenn die makroskopischen und mikroskopischen Befunde am Darm negativ ausgefallen sind.

Literaturverzeichnis.

- Askanazy*, In Aschoffs Lehrbuch. — *Eppinger*, Verhandl. d. Pathol. Ges. 1921. — *Erben*, Vergiftungen. 1910. — *Faber*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1921. — *Herxheimer* und *Gerlach*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1921. — *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **72**, 1924. — *Kaufmann*, Spezielle pathologische Anatomie. 1922. — *Klopstock*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. 1906 und **192**. 1908. — *Lintwarew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**. 1911. — *Seyfarth*, Verhandl. d. Pathol. Ges. 1921. — *Schultheiß*, Zentralbl. f. Gynäkol. **84**. 1922. — *Tietze* und *Winkler*, Arch. f. klin. Chir. **129**. 1924. — *Umber*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 20 und Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 14. — *Versé*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 6. — *Veszprémi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **88**. 1907.