

(Aus dem Instituto Finlay des Gesundheits-Ministeriums.)

Die Leber beim afrikanischen Gelbfieber.

Von

Prof. Dr. med. **W. H. Hoffmann**, Habana.

Mit 11 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. Juli 1927.*)

Im Frühjahr 1926 hatte ich Gelegenheit, eine Anzahl von Fällen histologisch zu untersuchen, die in Westafrika unter Erscheinungen gestorben waren, welche den Verdacht auf Gelbfieber nahelegten, obwohl dort seit Jahren kein Gelbfieber festgestellt war. Die Untersuchung der Leber erlaubte mir schon im ersten Fall, mich uneingeschränkt für unzweifelhaftes echtes Gelbfieber auszusprechen, und in den nächsten Monaten konnte ich meine Ansicht in etwa 10 weiteren Fällen ausnahmslos bestätigen.

Die histologische Untersuchung hat sich also allen anderen Verfahren zum Nachweis des Gelbfiebers überlegen gezeigt, und die genaueste Kenntnis dieser Verhältnisse ist daher für die verantwortlichen Stellen unerlässlich. Die Veränderungen an der Leber sind so außergewöhnlich und das Bild meist so verwirrend, daß die Aufgabe des Untersuchers bei den ersten Fällen erfahrungsgemäß recht schwierig scheint, zumal es heute nur wenige gibt, die über eigene Erfahrungen verfügen. Zweck meiner Ausführungen ist es hauptsächlich, den Seuchenärzten ihre schwere und doch so entscheidend wichtige Aufgabe zu erleichtern, und ich hoffe, daß dazu vor allem die ausgezeichneten Mikrophotogramme beitragen werden, für die ich auch an dieser Stelle noch einmal meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Hermann Dürck* in München, meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß die endemische Verseuchung eines Gebietes mit Gelbfieber lange unerkannt bleiben kann, da hier die schweren Fälle, wie sie bei Epidemien auftreten, selten sind. Wo sich ein verdächtiger Fall zeigt, muß daher alles geschehen, um ihn wissenschaftlich voll aufzuklären, damit die erforderlichen Maßnahmen gegen die Seuche ergriffen werden können.

Wie das Krankheitsbild des Gelbfiebers in seinen Erscheinungen mannigfaltig und wandelbar ist, und selten ein Fall dem anderen gleicht,

so daß vereinzelt auftretende Fälle sehr schwer zu deuten sind, so zeigen auch die Leichenveränderungen, obschon bei tödlich verlaufenden Fällen immer voll entwickelt, doch gewisse Schwankungen infolge der wechselnden Verteilung der Entartungsvorgänge und der Blutungen in den einzelnen Organen, besonders auch in der Leber, so daß auch hier die Beurteilung schwer ist und nicht immer ohne weiteres eine Entscheidung erlaubt.

Demgegenüber gestattet die histologische Untersuchung besonders der Leber immer den Nachweis mit Leichtigkeit und Sicherheit, da die Entartung der Leber durch die Leptospiirengifte so außergewöhnlich und tiefgehend ist, wie es sonst kaum vorkommt.

In den Ländern, wo Gelbfieber herrscht oder leicht eingeschleppt werden kann, mehr noch wo der Verdacht besteht, daß es in unerkannter Form endemisch vorhanden ist, da ist es für die Sachverständigen des Gesundheitsdienstes unerläßlich, diese Leberveränderungen genau zu kennen, damit sie in jedem Fall danach suchen können, da die histologische Untersuchung heute fast das einzige Mittel ist, um im Laboratorium die Krankheit festzustellen.

So sicher und zuverlässig der histologische Nachweis ist, ebenso einfach ist auch die Ausführung der Untersuchung, die in jedem Laboratorium vorgenommen werden kann. Zum mindesten läßt sich immer ein Stückchen Leber entnehmen, um es einem Sachverständigen zur weiteren Bearbeitung zu übersenden.

Auf jede Weise muß versucht werden, ein Leberstückchen so bald wie möglich nach dem Tode zu bekommen und es ohne Verzug in 10proz. Formalinlösung oder auch in Müllerscher Flüssigkeit oder Sublimat zu fixieren. Härtung in 70proz. Alkohol sollte nur gewählt werden, wenn keine andere Möglichkeit besteht, da durch diese Behandlung das Fett ausgezogen wird; und das wirkt gerade in diesem Falle sehr nachteilig, da die Fettentartung ein wichtiges Zeichen der Gelbfieberleber bildet.

Die Leichenöffnung muß so früh wie möglich vorgenommen werden, da in der Tropenhitze die Leber schneller Zersetzung und Gasbildung ausgesetzt ist, wodurch die Untersuchung sehr erschwert wird. Vor einigen Jahren erhielt ich aus dem auswärtigen Quarantänedienst einen sehr wichtigen Fall, der mir auch anatomisch verdächtig schien; aber infolge der Fäulnis und Gasbildung an der nicht sofort gehärteten Leber blieb die Entscheidung unmöglich. Andererseits habe ich Fälle aus früheren Epidemien untersucht, die erst 24 Stunden nach dem Tode auf den Leichentisch kamen, und in denen die eigentümlichen Entartungen der Leber doch noch völlig deutlich sichtbar waren.

Bei der großen Brüchigkeit der entarteten Leber wird der feinere Bau des Gewebes leicht ganz zerstört, wenn die Leber viel angefaßt

wird. Ich empfehle daher in verdächtigen Fällen sofort nach der Öffnung der Bauchhöhle von der noch in ihrer natürlichen Lage befindlichen Leber vorsichtig ein walnußgroßes Randstück mit dem scharfen Messer herauszuschneiden, ohne es viel mit den Fingern zu berühren oder mit Instrumenten zu quetschen und dieses Stückchen dann unmittelbar in die bereitstehende 10proz. Formalinlösung zu bringen. Nachdem es 24 Stunden gehärtet ist, kann es mit dem Rasiermesser in kleinere Würfel von 1 cm zerlegt werden, wie sie für die histologische Untersuchung gebraucht werden. Schon nach wenigen Stunden können diese verarbeitet oder auch dauernd in derselben Flüssigkeit aufbewahrt werden, bis sie weitere Verwendung finden. Auch mit der Post sind sie in dieser Form in kleinen Gläschen als Brief oder Musterschachtel sehr leicht zu versenden, wenn ihre Untersuchung an anderer Stelle erwünscht ist.

Ein Stückchen kann sofort benützt werden, um Gefrierschnitte herzustellen, an denen mittels Sudan oder ähnlicher Fettfärbungen die diffuse Fettmetamorphose der Leberzellen nachgewiesen wird.

Der Rest wird in Paraffin oder Celloidin eingebettet und zu Schnitten verarbeitet. Für die gewöhnliche Untersuchung zum Nachweis der Krankheit genügt die einfache Färbung mit Hämatoxylin und Eosin vollauf, da hiermit alle Einzelheiten genügend sichtbar werden.

Obwohl die Untersuchung der Leber für den Nachweis des Gelbfiebers ausreichend ist, empfehle ich bei der Leichenöffnung von verdächtigen Fällen außer der Leber zugleich immer ein Stückchen Niere einzulegen, um die Kalkzylinder und ein Stückchen Milz, um die Erythrophagocytose in den großen Endothelzellen der Lymphsinus zu zeigen. Beide Veränderungen sind leicht darzustellen, sehr auffällig und sehr eigentümlich für Gelbfieber und können daher das auf Gelbfieber lautende Urteil sehr wesentlich unterstützen, ebenso wie auch die hyaline Entartung an den quergestreiften Muskeln, die schon am ungefärbten Zupfpräparat sehr deutlich hervortritt.

Der einwandfreie anatomische Nachweis des Gelbfiebers hat seine größte Bedeutung für den Seuchenabwehrdienst, um die ersten Fälle sofort zu ermitteln und den Ausbruch von Epidemien zu verhüten. Er ist weiter von großer Bedeutung im endemisch verseuchten Gebiet, um die genaue Ausbreitung der Krankheit zu erkennen und damit eine wichtige Grundlage für zweckmäßige Bekämpfungsmaßnahmen zu liefern.

Die pathologischen Veränderungen der Leber sind bei tödlich verlaufenden Fällen immer so ausgesprochen und eindeutig, daß beim Sachverständigen niemals Zweifel bestehen werden, wenn wirklich Gelbfieber vorliegt; und wo die Veränderungen fehlen, da kann er unbesorgt die größere Verantwortung übernehmen, Gelbfieber auszuschließen, so daß unnötige Maßnahmen vermieden werden.

Bei der Leichenöffnung zeigt die Leber gewöhnlich normale Größen und Gewichtsverhältnisse und ist nicht verkleinert wie bei akuter gelber Leberatrophie. Sie hat gute elastische Konsistenz. Die Farbe ist blaßgelblich, wie bei der anämischen Fettleber; bei Stauung ist sie mehr bräunlich, bei Ikterus mehr dunkelgelb oder ockerfarbig. Die Schnittfläche ist glatt, einformig gelb. Die Läppchenzeichnung tritt

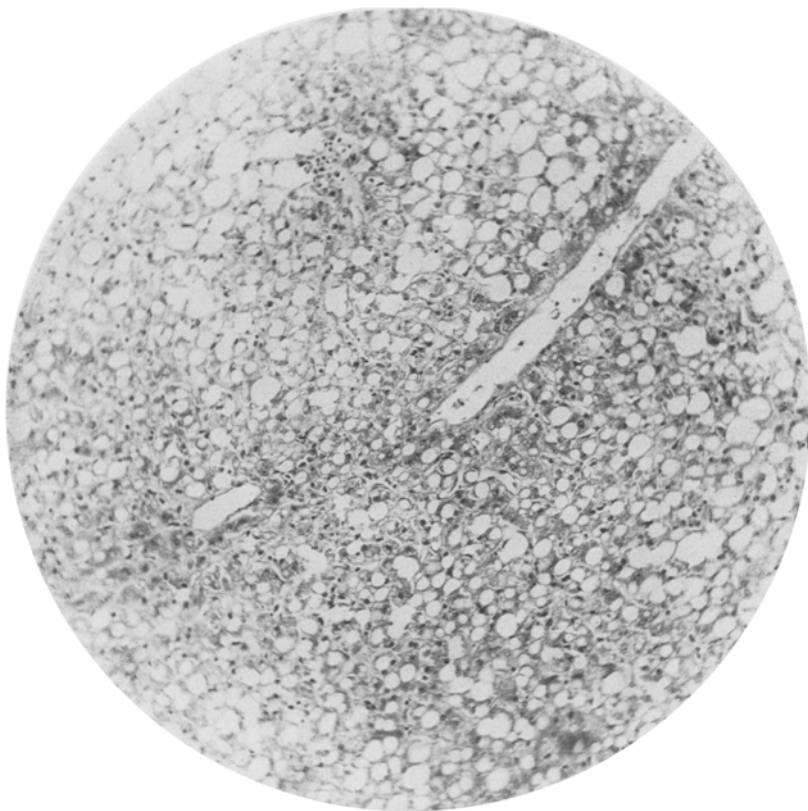


Abb. 1. Winkel 4a, Comp. Okul. 2. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Abb. 1, 4 und 7—11 zeigen besonders deutlich die fettige Entartung der Leberzellen.

Sämtliche Abbildungen sind nach Leberpräparaten von 7 verschiedenen Fällen (2 Europäern und 5 Negeren), hergestellt, die in Westafrika Anfang 1926 unter gelbfieberverdächtigen Erscheinungen gestorben sind.

auf der Schnittfläche meist deutlich hervor; die einzelnen Läppchen zeigen gelbliche Randabschnitte und einen dunkelrötlichen Punkt in der Mitte. Das Gewebe ist brüchig. Der Fettgehalt ist so groß, daß beim Einschneiden das Fett über das Messer läuft und daran haftet.

Histologisch ist der Anblick der Gelbfieberleber, auch wenn man viele Fälle gesehen hat, immer wieder außerordentlich eindrucksvoll

wegen der vorgeschrittenen und tiefgreifenden Zerstörung des Leberparenchyms, die es oft schwer macht zu erkennen, daß man einen Leberschnitt vor sich hat (Abb. 1). Diese einzigartige, ganz akute Zerstörung, die meist in 2—3 Tagen sich bis zur vollen Höhe entwickelt, ist unmittelbar auf die allerschwersten Giftstoffe der *Leptospira icteroides* zurückzuführen, die eine geradezu vernichtende Wirkung auf die Leberzellen und andere parenchymatöse Zellen ausüben.

Diese Giftstoffe bewirken, je nach dem Grade in dem sie im einzelnen Falle entwickelt sind, aber regelmäßig, zunächst eine hochgradige diffuse Fettentartung fast aller Leberzellen mit schwerer Störung der Zelltätigkeit, und im weiteren Verlauf eine vollständige Nekrose zahlreicher Leberzellen, also den endgültigen Zelltod.

In allen Fällen wird jede Parenchymzelle einzeln befallen, und niemals sieht man eine zusammenhängende Koagulationsnekrose ganzer Abschnitte des Läppchens oder des Lebergewebes, wie sie bei anderen nekrotischen Vorgängen auftritt, und wie ich sie beispielsweise auch beim experimentellen Gelbfieber bei Meerschweinchen gesehen habe, die mit einem mexikanischen Gelbfieberstamm geimpft waren, während ich bei anderen Gelbfieberstämmen in zahlreichen Tierversuchen Nekrosen und andere schwere Veränderungen der Leber ganz vermißt habe. Es ist hier nicht der Ort, im einzelnen auf diese Abweichungen vom menschlichen Gelbfieber näher einzugehen.

Offenbar kommt die Entartung durch eine besondere Wirkung der Giftstoffe auf die Parenchymzellen zustande. Wie bei einigen anderen Vergiftungen ist diese parenchymatöse Entartung wohl als eine Folge der Verminderung des Dispersionsgrades der Kolloide in den Zellen aufzufassen.

Stets finden wir bei der histologischen Untersuchung der Gelbfieberleber eine schwere diffuse Fettmetamorphose, ähnlich wie bei der akuten gelben Leberatrophie. Mit den üblichen Fettfärbungsverfahren ist diese Fettentartung leicht zur Darstellung zu bringen (siehe Abb. 2 und 3).

Die fettig entarteten Zellen sind meist etwas vergrößert, geschwollen, aber in der gewöhnlichen Weise untereinander zum Balkenwerk verbunden. Infolge ihrer Schwellung können diese Zellen die Capillaren so vollständig zusammendrücken, daß diese stellenweise unsichtbar werden.

In jeder Zelle finden wir bei stärkerer Vergrößerung eine Menge von kleinen oder mittelgroßen Fettröpfchen, die den Kern völlig verdecken, so daß er für das Auge verschwindet. Er ist aber mit Hämatoxylin gut färbbar und tritt sehr deutlich hervor, wenn das Fett mit Alkohol ausgezogen ist.

Bei dieser Fettmetamorphose, wie sie beim Gelbfieber auftritt, sind alle Zellen des Läppchens in gleicher Weise befallen, im Gegen-

satz zu der bei anderen Krankheiten so häufigen Fettinfiltration, bei welcher sich das Fett hauptsächlich in den peripheren Abschnitten der Läppchen findet. Abb. 7 und 8 zeigen die diffuse Fettmetamorphose beim afrikanischen Gelbfieber in Sudanpräparaten.

Ähnliche Fettentartung wie in den Leberzellen zeigt sich auch in den Endothelzellen des interstitiellen Gewebes.

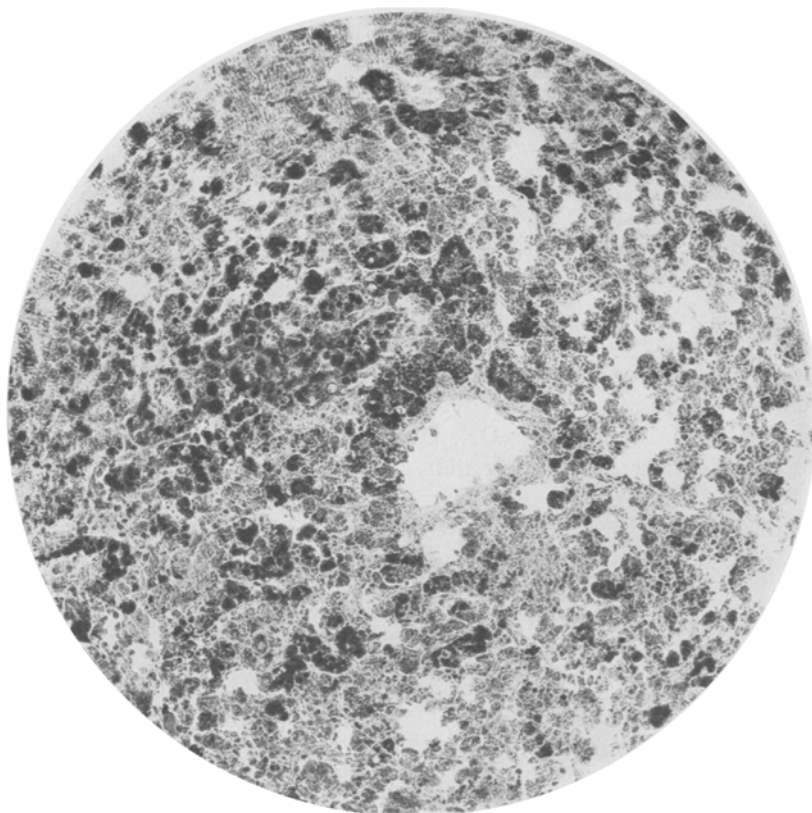


Abb. 2. Winkel 4a, Comp. Okul. 2. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Abb. 2 und 3 zeigen vor allem die nekrotischen Zellen in größter Menge.

Durch die Fettmetamorphose leidet auch die Lebenstätigkeit der Leberzellen erheblich mehr als bei der einfachen Fettinfiltration. Das zeigt sich besonders in einer starken Verminderung des Harnstoffes im Urin vom ersten Krankheitstage ab. Dieses Zeichen ist bei Gelbfieber immer so ausgeprägt, daß man Gelbfieber ausschalten kann, wenn es fehlt.

Trotz der schweren Störung ihrer Tätigkeit kommt es aber doch niemals zu dauernder Schädigung oder gar zum völligen Untergang dieser

Zellen. Da der Kern erhalten bleibt, können diese verfetteten Zellen mit dem Aufhören der Giftwirkung im Falle der Genesung sehr schnell wieder zu ihrer normalen Tätigkeit zurückkehren.

Wenn der Tod in den ersten Tagen der Krankheit eintritt, so kann die Fettentartung das histologische Bild der Leber vollständig beherrschen, wie Abb. 1 zeigt. Durch die Alkoholbehandlung der Schnitte

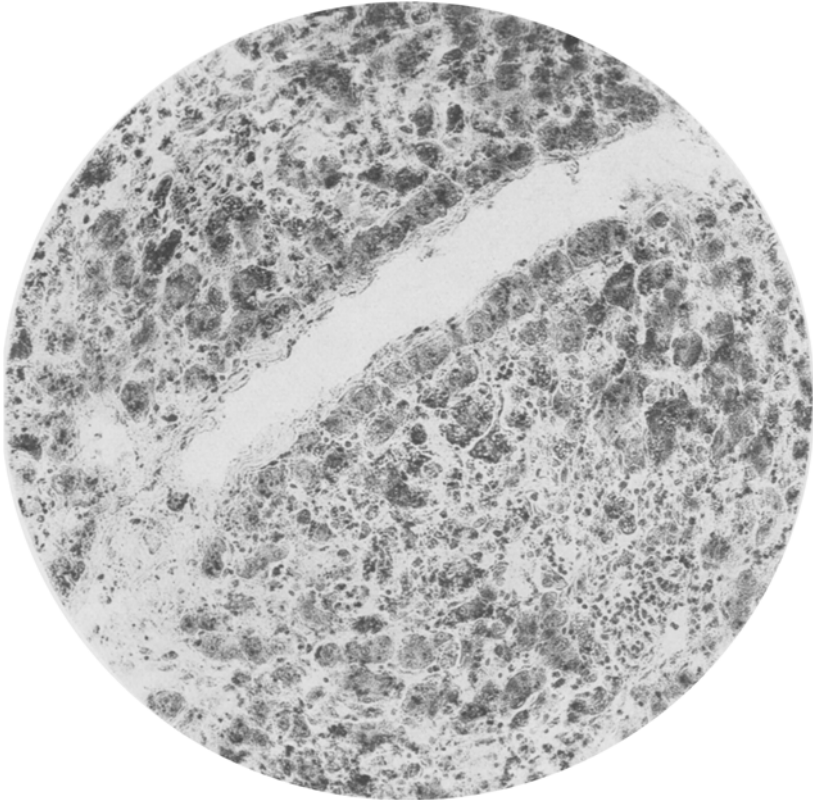


Abb. 3. Winkel 4a. Comp. Okul. 2. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.
Abb. 3–5 zeigen die typische Vermischung der verfetteten, nekrotischen und normalen Zellen in der Gelbfieberleber.

ist das Fett ausgezogen, und die Leberzellen bestehen nur noch aus einem großen Hohlraum, umgeben von einer dünnen Protoplasmaschicht, mit einem durch das Fett vollständig plattgedrückten, wandständigen Kern. Das Gesamtbild eines solchen Schnittes ist also das eines ausgedehnten Wabenwerkes, das nur noch wenig an den Bau der Leber erinnert.

Die Fettmetamorphose ist aber nicht die einzige parenchymatöse Entartung, die durch das Gelbfieber in der Leber des Menschen her-

vorgerufen wird. In allen Fällen führt die Giftwirkung der Leptospiren außerdem zu einer noch viel schwereren, unheilbaren Entartung der Leber, nämlich zum völligen Tod der Zellen durch Nekrose.

Diese nekrotischen Zellen sind zuerst vergrößert und geschwollen. Das nekrotische Protoplasma färbt sich diffus und leuchtend rot mit Eosin, so daß gerade diese Zellen seit langem die Aufmerksamkeit der Beobachter auf sich gezogen haben. Wegen ihres homogenen



Abb. 4. Winkel 4a, Comp. Okul. 2, Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Aussehens wurden sie zuerst als „hyaline bodies“ beschrieben und zeitweilig sogar als Amöben und als die möglichen Erreger des Gelbfiebers angesprochen. Der Kern ist vollständig zugrundegegangen und bleibt deswegen bei Hämatoxylinfärbung ungefärbt und unsichtbar. Manche Zellen sind sehr groß, andere kleiner als die gewöhnlichen Leberzellen, abgerundet und vollkommen voneinander getrennt und aus dem Zusammenhang der Leberbalken losgelöst. Diese Zellen bilden einen sehr auffälligen Befund der Gelbfieberleber.

und sind immer leicht wiederzuerkennen. Wo sie überwiegen, erscheint das ganze Gewebe wegen der fehlenden Kernfärbung mehr in der rosa-roten Färbung des Protoplasmas.

Abb. 4 zeigt eine solche Leber mit vorwiegend nekrotischen Zellen, die sich in allen Formen zeigen, teilweise vergrößert, teilweise geschrumpft, stets kernlos, ohne jeden inneren Zusammenhang nebeneinander liegend. Man erkennt sehr gut, wie jede einzelne Leberzelle für sich der Nekrose anheimfällt, ohne daß aber damit ein zusammenhängender Nekroseherd entsteht.

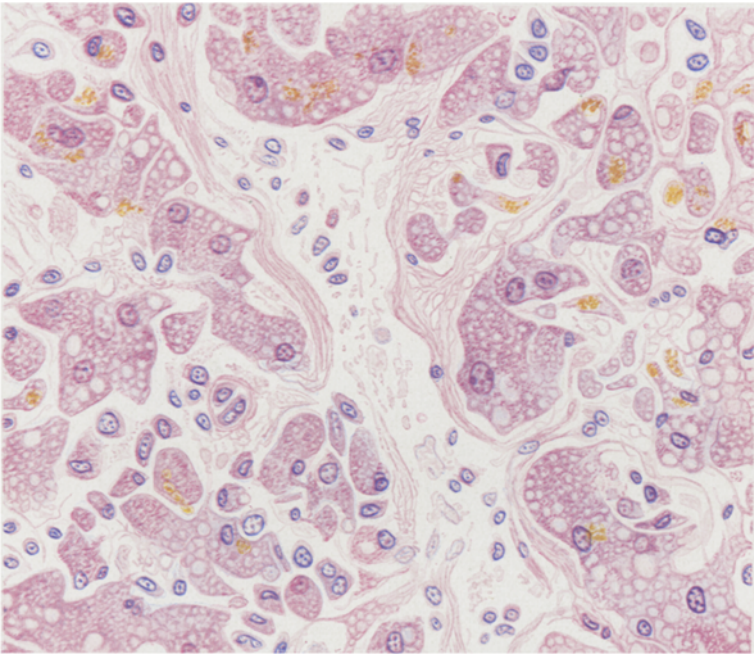


Abb. 5. Winkel 4a, Comp. Okul. 2. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Es mag sein, daß die nekrotische Entartung im Lebergewebe auch diejenigen Zellen befällt, die vorher eine Fettmetamorphose erlitten haben, aber niemals werden diese in ihrer Gesamtheit von der Nekrose ergriffen, da sie stets noch gleichzeitig vorhanden sind. Beide Entartungsvorgänge sind unabhängig voneinander und bestehen stets nebeneinander. Das ist gerade der für Gelbfieber eigentümliche histologische Befund, daß stets beide Entartungsvorgänge nebeneinander hergehen, und zwar beide auf das innigste miteinander vermischt und in allen Teilen des Läppchens, mit der einzigen Einschränkung, daß bisweilen in der unmittelbaren Umgebung der Zentralvene (Abb. 8

und 7), seltener auch in den Randgebieten des Läppchens (Abb. 5 und 6), noch eine dritte Zellform hinzukommt, nämlich scheinbar gesunde Leberzellen von ganz unverändertem Aussehen in Farbe, Größe und Anordnung. Diese Zellen sind immer sehr spärlich, selten bilden sie mehr als eine einzige Reihe und oft fehlen sie ganz. Immer aber entsteht allein durch die Mischung der drei Zellformen ein Bild, das für den Ungeübten nicht leicht zu entwirren ist (Abb. 9, 10 und 11).

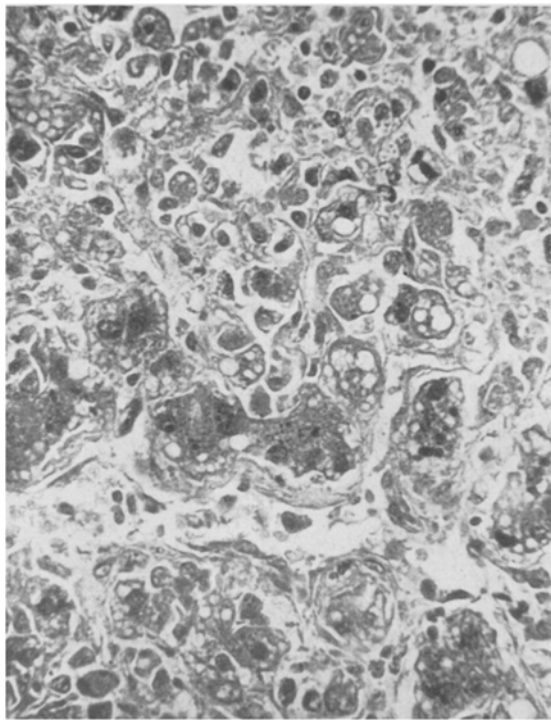


Abb. 6. Winkel 4a. Comp. Okul. 2. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Abb. 6 und 8 zeigen leidlich erhaltene Leberzellen in der Umgebung der Zentralvene.

Ich halte es darum auch nicht für zweckmäßig zur Erleichterung des Verständnisses die Beschreibung der Gelbfieberleber in dem Sinne zu geben, als ob die normalen Zellen immer eine deutlich abgegrenzte zentrale und periphere Zone des Läppchens bildeten, die sich scharf gegen die intermediäre Zone absetzen, welche durch die nekrotischen Zellen gebildet würde, oder mit anderen Worten im Sinne einer ringförmigen Nekrose der intermediären Zone. Solche Beschreibung muß leicht irreführen, besonders für den, der keine Erfahrung hat. Sie hilft ihm keineswegs das Gelbfieber herauszufinden und sie führt andererseits leicht zu einem falschen Urteil, wenn auf Grund einer

Ringnekrose Gelbfieber angenommen wird. Denn es ist ganz bekannt, daß sehr regelmäßig und scharf ausgebildete Ringnekrosen der intermediären Zone bei ganz anderen Erkrankungen vorkommen, die aber leicht mit Gelbfieber verwechselt werden können, nämlich bei septischen mit Fieber und Gelbsucht einhergehenden Erkrankungen des Unterleibs, wie Appendicitis und Peritonitis. Ich würde in einem verdächtigen Falle die regelmäßig ausgebildete Ringnekrose sogar eher als ein Zeichen

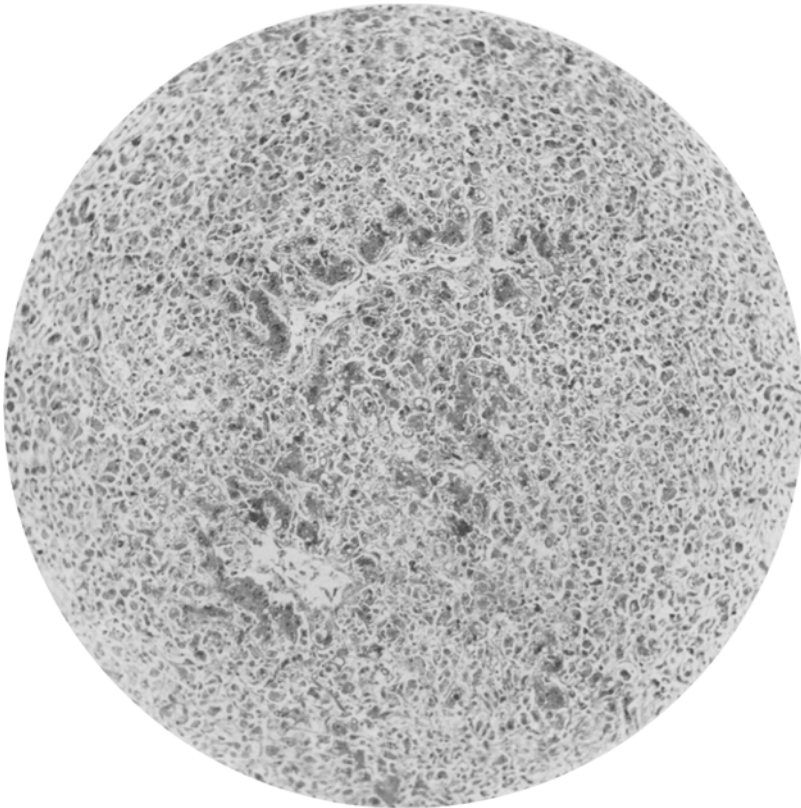


Abb. 7. Winkel 4a, Comp. Okul. 2. Färbung mit Sudan und Hämalaun.

ansehen, das gegen Gelbfieber spricht, und nach einer anderen Todesursache suchen.

Wir haben es beim Gelbfieber mit einer Erkrankung der Zellen des ganzen Läppchens zu tun, bedingt durch die an Ort und Stelle gebildeten Toxine der Leptospiren, welche sämtliche Zellen in gleicher Weise schädigen und nur einzelne ausnahmsweise verschonen, die in der unmittelbaren Nähe der Gefäße liegen, wo die Giftstoffe leicht

weggeschafft oder auch durch das Eindringen der Antitoxine aus dem Blut leichter neutralisiert werden können.

Diese innige Vermischung verfetteter und nekrotischer Zellen unter gelegentlicher Erhaltung einzelner normaler Zellen in der Mitte und am Rande des Läppchens, die für Gelbfieber eigentümlich ist, bildet immer ein deutlich ausgeprägtes und leicht zu erkennendes Zeichen, das niemals in ähnlicher Form bei anderen Infektionskrankheiten

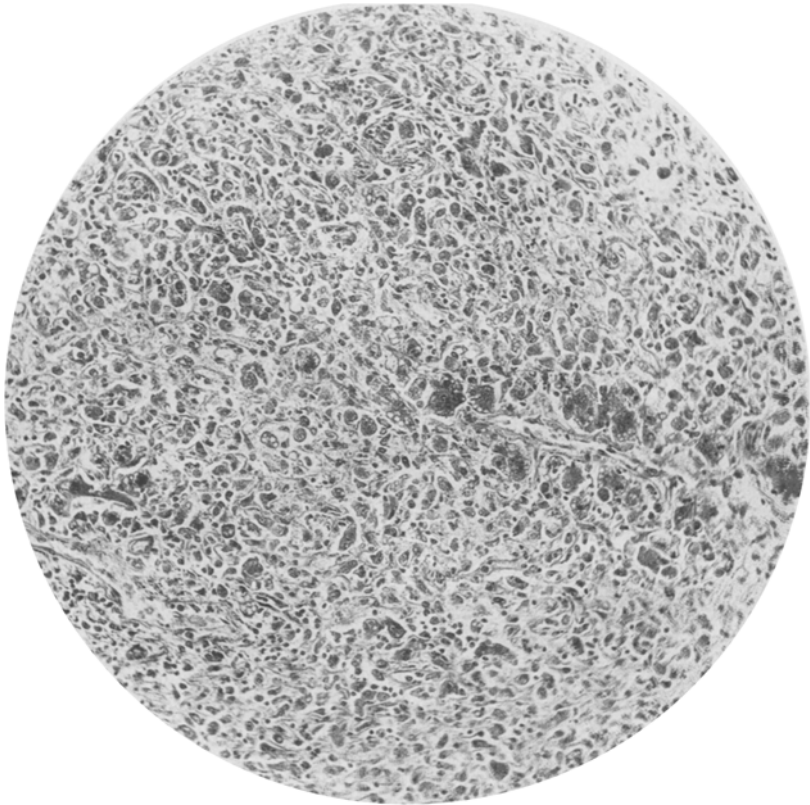


Abb. 8. Winkel 4a, Comp. Okul. 2. Färbung mit Sudan und Hämalaun.

vorkommt, und das daher dem vorsichtigen und erfahrenen Untersucher immer auch in einzeln auftretenden Fällen eine sichere Entscheidung ermöglicht, ob Gelbfieber vorliegt oder nicht. Noch viel leichter wird die Entscheidung, wenn die Fälle gehäuft auftreten, oder wenn es sich um schwere Fälle im endemisch versuchten Gebiet handelt. Die histologische Untersuchung der Leber wird damit für den Seuchendienst zu einem überragend wichtigen Hilfsmittel.

In der Tat, mit Ausnahme von gewissen Vergiftungen, die leicht auszuschalten sind, und der akuten gelben Leberatrophie, die in Erscheinungen und Verlauf auch sehr verschiedenartig ist, gibt es kaum etwas, namentlich keine Infektionskrankheit, die Anlaß zu Zweifel und Verwechslung geben könnte.

Wenn es sich nur darum handelt, die Abgrenzung gegen akute Infektionskrankheiten zu machen, die unter gelbfieberähnlichen Erscheinungen verlaufen können, dann wird es durch die histologische Untersuchung der Leber immer leicht sein zu entscheiden, ob Gelbfieber vorliegt oder ausgeschlossen werden kann, und zwar schon auf Grund der bisher beschriebenen feineren Veränderungen.

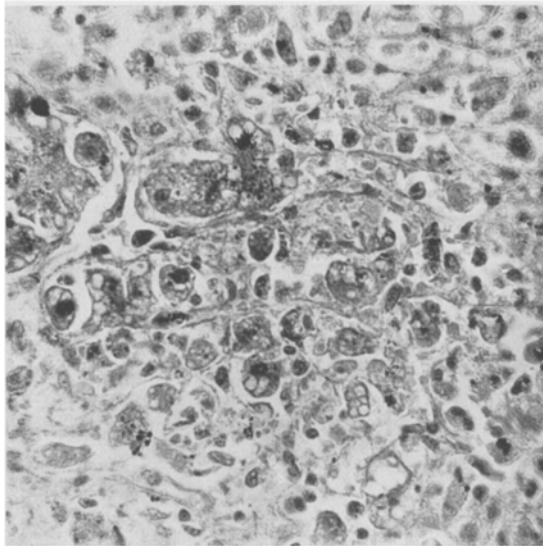


Abb. 9. Zeiss Obj. C, Okul. 2. Vergr. 140mal. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Um das Bild vollständig zu machen, mögen noch einige Befunde von geringerer Bedeutung Erwähnung finden, die für die Gelbfieberleber eigentümlich sind, wenn sie auch keine entscheidende Bedeutung haben.

Das bindegewebige Gerüst der Leber bleibt stets gut erhalten, und zeigt keine schwereren Veränderungen. Das interstitielle Gewebe ist nicht wesentlich an der Erkrankung beteiligt, mit Ausnahme einer fettigen Degeneration der Endothelien. Meist besteht eine geringe Rundzelleninfiltration des periportal Gewebes, die aus Lymphocyten und einzelnen vielkernigen Leukocyten gebildet ist.

In den Kupfferschen Sternzellen der Leber besteht eine Phagocytose der roten Blutzellen, welche beim Gelbfieber durch die Leptospiiren-

gifte in großer Menge abgetötet und zertrümmert und dann von dem retikuloendothelialen System aufgenommen werden. Diese Phagocytose kommt in viel stärkerem Maße in der Milz zur Beobachtung. Sie bildet mit der Aufnahme des Blutfarbstoffes aus den zerfallenen Blutkörperchen die Grundlage für den Ikterus, der beim Gelbfieber wie bei anderen Leptospiellosen hämatogener Natur sein muß, da er ja durch Hindernisse in den Gallenwegen nicht zu erklären ist.

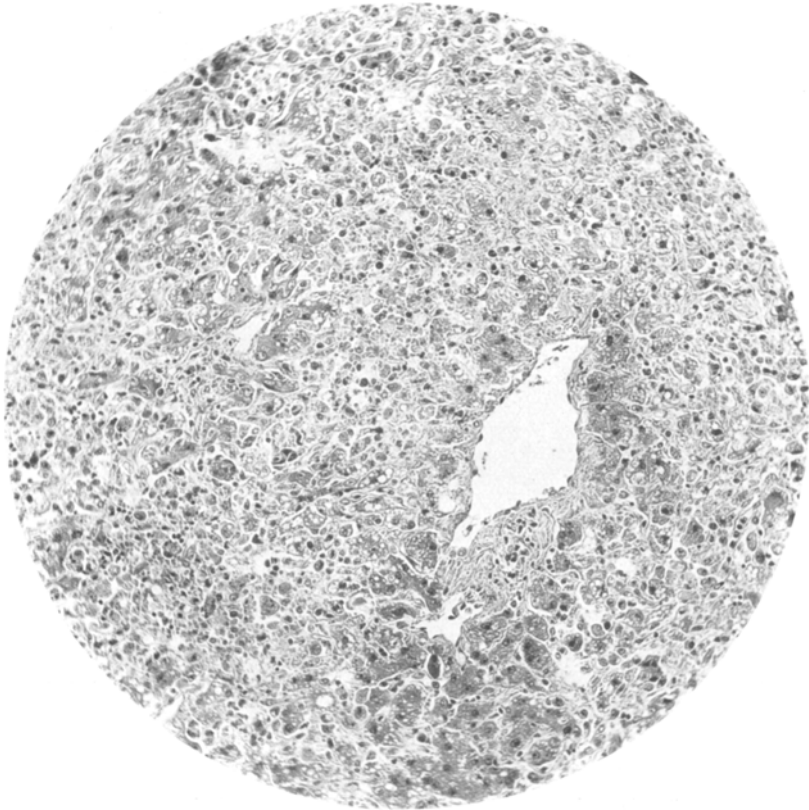


Abb. 10. Obj. D, Okul. 4. Vergr. 400mal. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Die Blutgefäße, Venen und Capillaren, sind meist sehr verengt, infolge des Druckes durch die vergrößerten Leberzellen. Stellenweise sind die Capillaren auch erweitert, mit Blut gefüllt, besonders im Innern der Läppchen. Diese Erweiterung und Stauung erklärt sich zum Teil wohl durch den Schwund der Leberzellen, welche die Wand der Capillaren stützen. Zwischen den Leberzellen können auch kleine Blutungen vorkommen, die aber keinen wesentlichen Bestandteil der Gelb-

fieberleber bilden; meist bestehen sie nur aus einigen wenigen roten Blutkörperchen.

Die Gallencapillaren sind leer, nicht erweitert, oft nicht sichtbar, Infolge der Nekrose der Leberzellen kann die Wand der Capillaren hier und da Lücken aufweisen, so daß eine Verbindung zwischen den Gallengängen und den perivascularären Lymphgefäßen hergestellt wird. Es entsteht also die Möglichkeit für den Übertritt von Galle ins Blut,

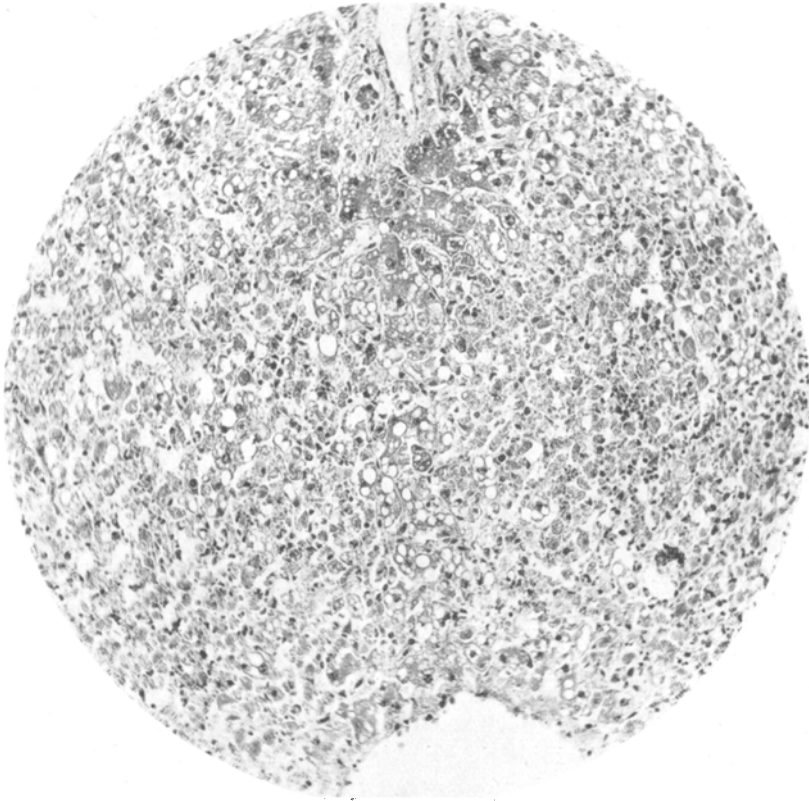


Abb. 11. Obj. D. Okul. 4. Vergr. 400mal. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

der zum Teil auch für das Zustandekommen des Ikterus verantwortlich sein mag. In den Leberzellen und den Stromazellen ist reichlich Gallenfarbstoff abgelagert.

Sobald mit dem dritten Krankheitstage die Leptospiren verschwinden und ihre Gifte durch die schnell und kräftig entwickelten Antitoxine neutralisiert werden, so daß ihre Wirkung auf die Leberzellen aufhört, beginnt von den fettig entarteten Zellen aus die Wiederherstellung und Neubildung des Lebergewebes, und wie bei anderen de-

generativen Erkrankungen der Leber, namentlich bei der akuten gelben Atrophie, so sieht man auch beim Gelbfieber schon sehr früh die Zeichen davon, namentlich in Gestalt der bekannten Wucherung der Gallengänge, welche die Neubildung von Leberzellen einleitet.

Offenbar geht die Wiederherstellung des Lebergewebes nach Überstehen des Gelbfiebers sehr rasch und vollständig vor sich, denn niemals sind irgendwelche Folgezustände der so schweren akuten Leberkrankheit beschrieben, die bei der einst so ungeheuren Häufigkeit der Krankheit, die im Seuchengebiet ja niemand verschonte, den alten Ärzten sicher nicht entgangen wären.

Alle diese Leberveränderungen, die ich bei den afrikanischen Fällen gefunden und im Vorhergehenden beschrieben habe, decken sich nun vollständig mit denjenigen, die ich vorher bei zahlreichen typischen Gelbfieberfällen amerikanischer Herkunft gesehen hatte, namentlich bei mehr als 30 klassischen Fällen von der letzten Epidemie in Habana, die ich im einzelnen genau untersucht habe.

In den letzten beiden Jahrhunderten sind oft große Gelbfieber-epidemien in Afrika vorgekommen. Aber seit vielen Jahren war es trotz vieler Nachforschungen nicht möglich, zu entscheiden, ob das Gelbfieber noch in endemischer Form dort vorhanden war, oder ob es vielleicht von selber erloschen sei, wie das früher oft in anderen Ländern vorgekommen ist, wenn die Endemie nicht durch ständige Zuwanderung von nichtimmunen Fremden aufrecht erhalten wurde.

Da das Gelbfieber in Amerika ausgerottet ist, bekam die Frage um so größere Bedeutung, aber erst auf Grund der histologischen Untersuchung ist es jetzt möglich gewesen, den Beweis zu erbringen, daß das echte Gelbfieber noch tatsächlich in endemischer Form in Afrika vorhanden ist und von hier aus natürlich die ganze Welt bedroht. Daß die Endemie so lange der Feststellung entgehen konnte, entspricht ja den allgemeinen Erfahrungen beim Gelbfieber. Da die Krankheit von der eingeborenen Bevölkerung schon im Kindesalter in leichter Form überstanden wird, tritt die Seuche nicht in Erscheinung. Die einzelnen schweren Fälle, die gelegentlich bei Fremden vorkommen, entgehen in einem Lande wie Afrika leicht der Beobachtung durch den Arzt ganz und gar und damit der genauen Feststellung ihres Wesens. Sie werden einfach als „Fieber“ aufgefaßt, ohne daß vielleicht jemand an Gelbfieber denkt. Es kommt hinzu, daß die Gefahr der Ansteckung für die Weißen dort an sich noch nicht groß ist. Da die Gelbfiebermücke, *Aedes aegypti*, ein Hausmoskito ist, der niemals das Haus verläßt, so ist für den Europäer, von einigen großen Plätzen abgesehen, die Ansteckungsgefahr kaum vorhanden, solange er selbst nicht die Hütten der Eingeborenen mit den infizierten Mücken betritt, was gewiß nicht oft vorkommt.

Nur durch planmäßige geduldige Arbeit der Gesundheitsbehörden, die jeden verdächtigen Fall genau untersuchen, kann unter solchen Umständen die Endemie und ihre Ausdehnung festgestellt werden. Nach unserer Erfahrung ist für diesen Zweck die histologische Untersuchung das bequemste und sicherste Hilfsmittel für den Seuchendienst und muß daher gesetzlich vorgeschrieben werden, sobald Gelbfieberverdacht besteht, d. h. im endemischen Gebiet bei jedem Todesfall, bei dem nicht Gelbfieber sicher ausgeschlossen ist. Das Gelbfieber ist eine so gefährliche Seuche, daß alle Bedenken zurücktreten müssen. Eine vollständige Leichenöffnung ist nicht nötig, sondern im allgemeinen genügt es, wenn ein Stückchen Leber für die Untersuchung entnommen wird.

Die Sachverständigen müssen alles tun, um mit Hilfe der histologischen Untersuchung in fraglichen Fällen sofort oder innerhalb einiger Tage zu einem bestimmten Urteil zu kommen, nötigenfalls durch Einsendung der Leber an die nächste Untersuchungsstelle. Die schnelle Einsendung des ersten Falles ist ja die Grundlage jeder Seuchenbekämpfung und besonders beim Gelbfieber, bei dem die Bekämpfung so schnell und leicht zum Erfolge führt.

Während es eine Reihe von Krankheiten gibt, bei denen nach den Krankheitserscheinungen die Unterscheidung vom Gelbfieber schwer oder unmöglich ist, bietet die histologische Abgrenzung gegen diese Krankheiten kaum irgendwelche Schwierigkeiten; so ausgeprägt eigenartig sind immer die Leberveränderungen.

Bei der Weilschen Krankheit und anderen Leptospirenkrankheiten kann die Leber auch echte parenchymatöse Entartung zeigen, aber nie so tiefgreifender Art, wie beim Gelbfieber. In schweren Fällen kommt es wohl zur trüben Schwellung einiger Leberzellen, selbst zur Nekrose einer oder der anderen Zelle, aber stets in den zentralen Abschnitten des Läppchens und niemals findet sich die gewaltige und einzigartige Zerstörung, wie sie regelmäßig beim Gelbfieber vorhanden ist. Der Unterschied beruht im wesentlichen auf verschiedener Giftigkeit der Erreger und ist immer so ausgesprochen, daß niemals Schwierigkeiten in der Deutung entstehen werden, selbst wenn man sich auf Grund des Leichenbefundes allein zu entscheiden hätte.

Bei Malaria, Schwarzwasserfieber, Rückfallfieber, Typhus und anderen akuten Infektionskrankheiten, die gelbfieberartig verlaufen können, besteht niemals eine histologische Beteiligung der Leber, die für den Sachkundigen eine Ähnlichkeit mit der Gelbfieberleber bedingen könnte. In allen diesen Fällen läßt sich durch die histologische Untersuchung leicht und sicher Gelbfieber ausschließen.

Bei der akuten gelben Leberatrophie ist das mikroskopische Bild der Leber sehr ähnlich wie beim Gelbfieber. In beiden Fällen handelt

es sich um Veränderungen der gleichen Art, die beide wahrscheinlich durch eine toxische Entartung der Leberzellen zustandekommen. Aber der Krankheitsverlauf und der Leichenbefund sind bei beiden sehr verschieden. Namentlich die hochgradige Verkleinerung der Leber bei akuter gelber Atrophie steht im großen Gegensatz zu der Gelbfieberleber, die entsprechend dem ganz blitzartigen Verlauf der Krankheit meist von regelrechter Größe gefunden wird. Die akute gelbe Leberatrophie ist auch nicht sehr häufig, und im Seuchendienst wird die Krankheit dem Sachkundigen nicht leicht Schwierigkeiten in der Erkennung des Gelbfiebers bereiten.

Das gleiche gilt meiner Meinung nach auch von den so oft angeführten Vergiftungen, die ähnliche Entartungen in der Leber hervorrufen, wie das Gelbfieber. Vorgeschichte und Verlauf sind doch immer verschieden von einer akuten Infektionskrankheit. Freilich kann es im Quarantänedienst vorkommen, daß man bei einem verdächtigen Todesfall über Krankheit und Vorgeschichte nichts erfahren kann, so daß die Entscheidung allein von dem Ergebnis der Untersuchung abhängt. In einem solchen Falle muß das Urteil mit einigem Vorbehalt abgegeben werden, da Phosphorvergiftung in der Tat ähnliche Veränderungen in der Leber machen kann wie das Gelbfieber. Auch die Arsenvergiftung ruft ein ähnliches Bild hochgradiger Verfettung hervor, wie ich kürzlich bei Kühen sah, die infolge falscher Anwendung eines arsenhaltigen Zeckenmittels zugrundegegangen waren, und bei Ratten, die mit Arsen vergiftet waren. In solchen unklaren Fällen müssen alle Maßnahmen ergriffen werden, als ob Gelbfieber vorläge. Inzwischen kann die chemische Untersuchung vorgenommen werden, die vielleicht noch weitere Aufklärung bringt.

Während Phosphor und Arsenvergiftungen immerhin selten sind, hat man neuerdings beobachtet, daß auch Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff in der Leber Verfettung und Nekrose erzeugen kann, die den Veränderungen beim Gelbfieber sehr ähnlich sind. Da dieses Mittel in den Tropen gegen die Wurmkrankheit tagtäglich Verwendung findet, so kommt dieser Vergiftung ohne Zweifel eine größere Bedeutung zu als den vorhergenannten.

Im ganzen glaube ich aber, daß die Gefahr der Verwechslung mit anderen Krankheiten oder gar der Verkennung des Gelbfiebers sehr gering ist, und daß die histologische Untersuchung der Leber für den erfahrenen Gutachter ein kaum je versagendes Hilfsmittel für den Nachweis des Gelbfiebers bildet. Wie es zur Erkennung der endemischen Verseuchung Afrikas gedient hat, so muß es über kurz oder lang, bei richtiger Anwendung, auch zur erfolgreichen Bekämpfung dieses letzten Gelbfieberherdes und damit zur Ausrottung der gefährlichen Seuche von der Erde führen.

Zusammenfassung.

Bei einer Anzahl von gelbfiebertverdächtigen Fällen aus Westafrika wurde die Leber histologisch untersucht, und in allen Fällen konnte dadurch das Vorliegen von echtem Gelbfieber einwandfrei bewiesen werden.

Das Hauptmerkmal der Gelbfieberleber ist das gleichzeitige Vorhandensein zahlreicher fettig entarteter und völlig nekrotischer Leberzellen, die innig miteinander vermischt sind; in der Nähe der Zentralvene, auch der Randgebiete des Läppchens, finden sich außerdem gelegentlich einige guterhaltene Leberzellen. Die Veränderungen sind auf die Gifte der *Leptospira icteriodes* zurückzuführen und regelmäßig vorhanden.

Die afrikanischen Fälle zeigen volle Übereinstimmung mit den Fällen aus den großen amerikanischen Epidemien.

Ähnliche Veränderungen kommen nur bei akuter gelber Leberatrophie und einigen Vergiftungen vor, niemals bei akuten Infektionskrankheiten.

Die histologische Untersuchung der Leber bildet das einfachste und sicherste Hilfsmittel für den Nachweis des Gelbfiebers und damit die zuverlässigste Grundlage für alle Verhütungs- und Bekämpfungsmaßnahmen.