

(Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel  
[Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann].)

## Über die akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter. zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Hepatitis epidemica.

Von  
F. Roulet.

Mit 10 Abbildungen im Text.  
(Eingegangen am 30. Dezember 1942.)

Unter den verschiedenen Gelbsuchtformen hat insbesondere seit dem letzten Weltkrieg jener Ikterus, der epidemisch in größeren Bevölkerungskreisen auftritt und vielfach harmlos verläuft, immer wieder die Aufmerksamkeit der Ärzte auf sich gelenkt. In der letzten Zeit häufen sich die Arbeiten, die sich mit dieser als Hepatitis epidemica im pädiatrischen Schrifttum seit längerer Zeit bekannten Krankheit befassen, so daß ihr klinisches Bild wohl hinreichend bekannt sein dürfte. Es sei diesbezüglich auf die neueren zusammenfassenden Berichte von *v. Bormann*, *Gutzeit* und von *Meyerthaler* verwiesen. Der Vollständigkeit halber werden hier einzelne Punkte klinischer und epidemiologischer Art hervorgehoben welche im Zusammenhang mit den zu schildernden Befunden bei Kindern von einiger Bedeutung erscheinen.

Die zuerst vom dänischen Arzt *Flindt* vor 50 Jahren beschriebene Krankheit ist besonders in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts in Skandinavien, und zwar besonders in Schweden untersucht worden. Aus diesem Lande stammen die ersten großen zusammenfassenden Berichte, wie diejenigen von *Lindstedt* (1929), *Wallgren* (1928) und von *Selander* (1930). *Lindstedt* hat den Namen „Hepatitis epidemica“ geprägt, der sich bis jetzt erhalten hat. Auch haben die schwedischen Ärzte bereits erkannt, daß diese Form der Gelbsucht, gleich anderen Infektionskrankheiten in bestimmten Intervallen (von 20—25 Jahren) oft in Form ziemlich ausgedehnter Epidemien auftritt, worauf vor kurzem von *Bormann* und Mitarbeiter wieder ausdrücklich hingewiesen haben. Auch ist seit längerer Zeit bekannt, daß, nachdem im Laufe des Sommers einige Krankheitsfälle aufgetaucht sind, ein ziemlich rascher Anstieg der Morbiditätskurve mit Gipfel im November/Dezember beobachtet wird, dem ein langsamer Abstieg im Verlauf des Winters folgt. Wie vor 20—25 Jahren befinden wir uns seit ungefähr 3—4 Jahren wiederum in einer Epidemiezeit und genau wie im letzten Weltkrieg sind auch jetzt die Armeen der verschiedenen Länder stark von dieser Gelbsuchtsform heimgesucht worden (vgl. u. a. die Berichte von *Gutzeit* und von *Meyerthaler* für die Deutsche Wehrmacht).

Daß die Hepatitis epidemica eine kontagiöse nosologische Einheit darstellt, geht aus allen bisher angesammelten Erfahrungen eindeutig hervor. Sie wird von Mensch zu Mensch übertragen, wobei sehr wahrscheinlich gesunde (bzw. gefeite) Zwischenträger eine Rolle spielen können und sie soll eine Dauerimmunität verleihen.

Es sind besonders Beobachtungen aus England und Nordamerika bekannt, welche uns einwandfreie Beweise für die Übertragbarkeit dieser Krankheit geliefert haben, nämlich die Erfahrungen von *Finlay*, *Dunlop* und *Brown*, von *McNalty*, von *Probert*, welche zufällig, anlässlich einer Masernschutzimpfung mit Mischserum, das plötzliche und gleichzeitige Auftreten einer Gelbsucht bei den geimpften Kindern beobachtet haben und somit die älteren Erfahrungen deutscher Ärzte wieder in Erinnerung riefen: 1885 hatten unabhängig voneinander *Lürmann* (Bremen) und *Jeher* (Merzig) Beobachtungen über eine Gelbsuchtepidemie nach Vaccination mit menschlicher Pockenlymphe mitgeteilt. Die Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch ist experimentell, jedoch ohne Erfolg, von *Lainer* (1940) versucht worden; 1942 hat *Voegt* dagegen, an einem jedoch kleinen Material, über positive Versuche berichtet (Übertragung mittels Duodenalsaft und Blut); er hat allerdings das Vollbild der Hepatitis epidemica nicht erzeugt, sondern lediglich in der Mehrzahl der Fälle deutliche Leberschädigungen (positive Takata-Ara-Reaktion zusammen mit erhöhtem Bilirubinblutspiegel, herabgesetzte Lävulosestoleranz, positive Galaktoseprobe) nachweisen können.

Bis jetzt konnte die Krankheit bei keinem der üblichen Laboratoriumstiere experimentell übertragen werden; es liegt lediglich eine einzige positive Beobachtung von *Andersen* und *Tulinus* (1940) vor, die 6—8 Wochen alte Schweine mit Leberextrakten gelbsüchtiger Schweine und mit Duodenalsaft eines Hepatitis-kranken behandelten und bei 2 Fällen am 4. Tag nach der Impfung eine Gelbsucht beobachtet haben, wobei histologisch Leberparenchymschädigungen nachweisbar gewesen sind.

Alle sonstigen Untersuchungen, die sich mit dem ätiologisch verantwortlichen Erreger beschäftigt haben, sind eigentlich ergebnislos verlaufen; die vertretene Auffassung, dieser Erreger stünde der Typhus-Paratyphus-Ruhr-Coli-Gruppe nahe, hat sich nicht behaupten können (vgl. hierzu von *Bormann* und Mitarbeiter), so daß man heute, insbesondere in Anbetracht der unfreiwilligen und der experimentellen Übertragungen durch „sterile“ menschliche Seren und durch humane Pockenlymphe die Virusnatur des Erregers als wahrscheinlich betrachtet. *Siede* und *Meding* soll übrigens die Züchtung des Virus mittels der Chorio-Allantois-Methode gelungen sein (1941).

Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Hepatitis epidemica war man bis vor kurzem nur sehr mangelhaft orientiert. Auch in dieser Beziehung sind es die skandinavischen Forscher gewesen, die sich als erste mit dieser Frage beschäftigt und ihre Beobachtungen mitgeteilt haben. *A. Wallgren*, dem wir einen vorzüglichen Bericht über eine Gelbsuchtepidemie in Göteborg 1925 verdanken, hat unter 365 Fällen, worunter besonders Kinder befallen gewesen sind, 3 Todesfälle nach verhältnismäßig kurzer Krankheitsdauer beobachtet. Er beschreibt bei einem 3jährigen Mädchen und einem 2½jährigen Knaben am 8.—12. Krankheitstag eine diffuse Rundzelleninfiltration des Lebergewebes mit Nekrosen des Leberepithels und Neigung zur Bindegewebsneubildung, wie bei einer akuten gelben Leberatrophie. Beim 3. Fall (2½ Monate alter Säugling) fanden sich am 24. Krankheitstag neben fleckförmigen Nekrosen bereits reichliche Atrophiezeichen mit sog. Gallengangswucherungen und gleichzeitigem Umbau mit Übergang zu Cirrhose.

Was seither über Frühfälle bekannt geworden ist, bestätigt diese Beschreibungen: Befunde von *Krurup* und *Roholm* an Leberpunktaten bei Kranken mit akuter Hepatitis zeigen wiederum in den Anfangsstadien eine akute Entzündung der Leber zum Teil mit Ödem, zum Teil mit Rundzelleninfiltraten (auch Leukozyten), vielfach von Dissoziation der Zellbalken, von einzelnen Zellnekrosen und von frühzeitig einsetzender Bindegewebswucherung begleitet. Durchaus ähnliche Bilder hatten 2 Jahre früher (1939) *Roholm* und *Iversen* bei 26 Kranken mit sporadischem „katarrhalischem“ Ikterus erhoben. *Gaskell*, der über die seltene Beobachtung eines Todesfalles (5jähriger Knabe) am 3. Krankheitstag verfügt

(Tod an Blutung bei Tonsillektomie), beschreibt im wesentlichen ähnliche Bilder: er betont, daß die entzündlichen leukocytenreichen Infiltrate hauptsächlich in den kleineren Verzweigungen der *Glissonschen* Scheiden gelegen sind und daß hier die ersten Schäden an Leberzellen vorkommen. Ferner seien noch Beobachtungen von *Siegmund* bei 5 Soldaten angeführt, die zum Teil interkurrent, zum Teil an den Folgen einer durchgemachten Gelbsucht starben. Bei 2 von ihnen bestand eine typische akute bzw. subakute Leberdystrophie, bei den anderen ließen sich wechselnd starke parenchymatöse Entartungen der Leber erkennen. *Siegmund* erwähnt insbesondere Dissoziation der Leberzellbalken mit Epithelentartungen besonders im Läppchenzentrum, die sich allmählich zur Peripherie zu verlieren; sodann werden an den Venen- und Capillarwänden Veränderungen beschrieben, wie Ödem, Auflockerung und flockig-wolkige Niederschläge im pericapillären Lymphraum. Diese Mitteilung deckt sich zum Teil mit ähnlichen von *Borst*, wie aus einer Diskussionsbemerkung anlässlich eines Vortrages von *H. Kämmerer* hervorgeht: bei 3 Fällen wurden außer degenerativen Prozessen am Leberparenchym (die sich allerdings nicht als typische Hepatitis serosa darstellten), entzündliche Vorgänge im interstitiellen Gewebe gefunden.

In späteren Stadien tritt der Tod meist unter dem Bilde der akuten gelben Leberatrophie ein; die im Schrifttum niedergelegten, mehr oder weniger ausführlichen Beobachtungen sind alle ziemlich ähnlich: der Ikterus ist als besonders stark verzeichnet, meistens sinkt die Temperaturkurve nicht, die Zeichen der Leberinsuffizienz werden stärker bis dann schließlich die Kranken in tiefes Koma gelangen (Beobachtungen von *Williams* 1923, *Blumer* 1923, *Lindstedt* 1923, *Boxbüchen* 1924, *Herlitz* und *Norlén* 1926, *Morgan* und *Brown* 1927, *Bergstrand* 1930, *Finlay* und *Dunlop* 1932, *Gregory* 1931, *Hirschberger* 1936, *Selander* 1939), welche nur kindliche Fälle betreffen. Wie die ausführlichen Studien *Bergstrands* insbesondere hervor gehoben haben, sind bisher keine nennenswerten Unterschiede zwischen den bei Kindern und bei Erwachsenen angetroffenen Krankheitsbildern und Sektionsbefunden aufgefallen.

Im Verlaufe einer Epidemie von Hepatitis epidemica in der Schweiz, die im Herbst 1941 begann und sich bis jetzt, mit mehr oder weniger großer Morbidität erstreckt hat, sind unter den befallenen Kindern 3 Fälle gestorben<sup>1</sup>.

Diese Fälle bieten einige Besonderheiten für die Frage der möglichen Beziehungen der Hepatitis epidemica zu dem als sog. katarrhalischen Ikterus bekannten Krankheitsbild und es lohnt sich deshalb diese Frage unter Berücksichtigung unserer Fälle auch von pathologisch-anatomischer Seite zu behandeln.

*Fall 1.* 2jähriges Mädchen. Mutter und ein 4jähriges Geschwister machten anfangs Mai 1942 eine Gelbsucht durch. Das Kind wurde außerhalb des Wohnortes in Pflege gegeben. Am 10. 5. Appetitmangel, Unwohlsein, Mattigkeit, Erbrechen, leichtes Fieber (38,5). 15. 5. Auftreten der Gelbsucht, sogleich sehr stark und verallgemeinert. Temperatur sinkt in den folgenden Tagen; am 18. 5. Leber etwas kleiner geworden, Bilirubinspiegel 9,42 mg-%, 18. 6. besserer Allgemeinzustand, Ikterus jedoch noch stark. Temperatur 38,1. 20. 6. Stühle blutig, trotzdem sich das Kind besser fühlt. 21. 6. Ödem der Bauchdecken, Benommenheit,

<sup>1</sup> Die klinische Bearbeitung dieser Fälle findet sich in der Arbeit von *O. Geiser*: Ann. Paediatr. 159, 293 (1942); für die Überlassung der klinischen Angaben sei an dieser Stelle Herrn Prof. *Freudenberg*, Direktor des Kinderspitals Basel, bestens gedankt.

Temperatur 38,5. In der Nacht zum 22. 6. tiefe Bewußtlosigkeit und Tod (1 Monat und 12 Tage nach Beginn der Krankheit).

*Sektion (Nr. 548/42):* subakute gelbe Leberatrophie mit schwerem allgemeinem Ikterus. Leichter Ascites (100 ccm), mit beginnender Peritonitis. Akute Pankreatitis, beginnende, offenbar metastatische Meningitis. Geringfügige hämorrhagische Diathese mit Blutungen des Netzes, des Gekröses, der Dünndarmschleimhaut und der Lungen. Hyperplasie der Milz. Ikterische Nephrose.

Die *Leber* war klein (215 g, Normalgewicht 330—350 g), schlaff, oberflächlich mit einigen unregelmäßigen Buckeln von weicherer Beschaffenheit. Diese hellgelblichen Buckel wölben sich oft knötchenartig vor. Leber braunrot, mittelfest, auf Schnitt feucht, Zeichnung im Bereich der hellen Stellen verschwommen, Farbe mehr gelbschmutzig; diese Herde konfluieren, so daß der Schnitt eine unregelmäßige Färbung von abwechselnden, gelben, etwas quellenden Bezirken mit braunroten Stellen aufweist, wo Läppchenbau teilweise erhalten zu sein scheint. Gallenwege durchgängig, Galle zähflüssig, dunkelgrün.

*Histologisch* bietet die Leber in den meisten Teilen das Bild der sog. roten Atrophie; die Läppchen, deren Zentralvene noch erhalten ist, sind kleiner und bestehen zentral aus Bindegewebsinseln, welche aus dem Gitterfasergerüst und den oft kollabierten Capillaren zusammengesetzt sind. Peripher und oft radiär angeordnet liegen zahlreiche Leberzellenregenerate in Schlauch- und Säulenform (sog. Gallengangswucherungen), meistens sehr reichlich mit deutlicher enger Lichtung. Die schmalen *Glisson'schen* Scheiden sind reichlich von Rundzellen durchsetzt, wie auch besonders die äußeren Teile der zugrundegegangenen Läppchen, wo zwischen den Leberzellregeneraten oft einige Leukocyten neben den reichlichen Histocyten liegen. Diese Stellen grenzen Bezirke ab (makroskopisch heller, schmutzig gelblich), wo noch Leberläppchen erkennbar sind. Sie sind jedoch allmählich von entzündlichen, ziemlich leukocytenreichen Rundzelleninfiltraten durchsetzt, die hauptsächlich in den äußeren Läppchenteilen angesammelt sind. Hier kann man sehen, wie Leukocyten dicht an die Leberzellen herankommen, oft in die *Dissese'schen* Räume eindringen (Abb. 1) und ferner in die erweiterten kleinsten intraepithelialen Gallengänge einwuchern und dort mit Galle vermischt liegen. Die umgebenden Leberepithelien sind geschwollen, körnig und vakuolär, oft verfettet und enthalten manchmal grobe Gallenfarbstofftropfen. Auch kommen herdförmige kleine Nekrosen in den äußeren Läppchenbezirken vor, die von Leukocyten durchsetzt werden (Abb. 2).

Viele Leberepithelien sind groß und mehrkernig, immerhin liegen sie noch im Verband und bauen Bälkchen auf; sie sind nicht besonders fetthaltig, ihr Protoplasma ist körnig mit einzelnen großen eosinophilen Schollen, die Kerne rund, liegen zentral. Neben ihnen können unveränderte Epithelien im Verband liegen. Überall reichlich Ödem, Capillaren meistens kollabiert. Immer wieder beginnt der Leberzelluntergang an der Peripherie der noch erhaltenen Leberzellinseln. In den leberzellosen Bezirken (rot atrophisch), welche die Hauptmasse der Leber eigentlich ausmachen, sind die Gitterfasergerüste äußerst deutlich, zusammengefallen und in der Wand der Sinusoiden verstärkt. In ihren Maschen liegen ziemlich reichliche, fast regelmäßig eingestreute, eiförmige, zum Teil an beiden Enden etwas spitz auslaufende, manchmal schön sternenförmige Zellen, welche den Sternzellen gleichen. Diese sind sonst, wie gewöhnlich, in den Capillaren ausgespannt und lassen ihre Ausläufer in geeigneten Präparaten bis in die Wand der Sinusoiden darstellen. Gewöhnlich sind sie nirgends, auch sind die Gitterfasern selbst nicht verdickt, es besteht keine eigentliche Bindegewebsneubildung.

*Niere.* Schwere Verfettung der Hauptstückepithelien bis in die Schleifen, teilweise mit scholligem Epithelzerfall.

*Pankreas.* Interstitiell reichliche leukocytaire Infiltration, hauptsächlich in den größeren Septen zwischen den Läppchengruppen; gelegentlich dringen einzelne

neutrophile gelapptkernige Leukocyten bis in die Acini hinein, ohne daß jedoch an den Epithelien krankhafte Veränderungen auftreten würden. Die am stärksten betroffenen Stellen liegen im mittleren Drüsenabschnitt und sind stark ödematös.

*Fall 2.* 6jähriges Mädchen. Um den 10. 2. 42 leichte Magendarmstörung. Mattigkeitsgefühl, am 14. 2. bricht Gelbsucht aus; sie wird zunächst vom Hausarzt mit Karlsbader-Salz und Diät behandelt. Körpertemperatur nur leicht erhöht. 6. 3. häufiges Erbrechen, gestörtes Allgemeinbefinden. Einweisung in Kinderspital Basel (8. 3.). Temperatur 36.9. Allgemeiner schwerer Ikterus mit schlechtem Allgemeinzustand. Multiple Hautblutungen. 10. 3. tiefe Bewußtlosigkeit, Gesichtsoedem, Hypoglykämie, Tod 11. 3. 42 (1 Monat nach Beginn der Erkrankung).

*Sektion (Nr. 219/42):* akute gelbe Leberatrophie: multiple konfluierende Nekroscherde der Leber, zum Teil mit sog. rot-atrophischen Bezirken. Schwerer allgemeiner Ikterus, hämorrhagische Diathese mit multiplen Hautblutungen. Konfluierende Blutungen des Bauchfells besonders im Gekröse, Blutungen in der Halsmuskulatur, im Gebiet der Nierenkapseln, der Pleura und des Epikards, diffuse Blutung der Magenschleimhaut mit Zeichen von rezidivierenden Blutungen in den Darmkanal. Schwere ikterische Nephrose.

Die *Leber* klein (435 g), an der Oberfläche des rechten Lappens leicht vorgewölbt, ein wenig körnige Flecken von blaßgelber Farbe, die sich vom eingefallenen blaßbräunlichen, weichen, schlaffen Lebergewebe scharf abzeichnen. Die kleinsten Flecken linsengroß, vielfach gehen sie ineinander über und sind unregelmäßig, landkartenartig begrenzt. Auf Schnitt ist an diesen Stellen das Gewebe undurchsichtig, blaßgelb bis ockergelb. Der rechte Lappen ist in seiner Gesamtheit fleckig marmoriert, der linke Lappen schlaff, mehr feucht und braungelblich mit angedeutetem Läppchenbau, der von kleinen opaken gelben Flecken hie und da unterbrochen wird. Galle gelbgrünlich, etwas stark schleimhaltig, Gallenwege gut durchgängig.

*Histologisch* wechselt der Befund je nach der untersuchten Stelle. Im linken Lappen, wo noch eine angedeutete Läppchenstruktur mit bloßem Auge wahrgenommen werden konnte, findet sich das bekannte Bild des Leberkollapses (Abb. 9) bis zur sog. „roten Atrophie“; um die Zentralvenen herum besteht ein ziemlich engmaschiges Fasergerüst mit teilweise ausgeweiteten Capillaren. Die Gitterfasern umsäumen die Capillaren in sehr dichter Weise; sie haben sich, dort wo die Leberzellen lagen, wie ausgebreitet, ihr Gerüst bildet förmlich eine verdickte Capillarwand und in diesen feinen Maschen finden sich reichliche, große, verzweigte Zellen, die zum Teil die Form von Sternzellen besitzen. Überall, neben den Capillaren werden vom Gerüst Epithelinseln umgeben, welche Stränge, Säulen oder schlauchförmige Gebilde darstellen, die man im allgemeinen als sog. Gallengangswucherungen bezeichnet. Sie sind in den peripheren Abschnitten der früheren Läppchen sehr viel reichlicher anzutreffen als in den zentralen. Herdförmig, etwas reichlicher in den peripherischen und mittleren Abschnitten der zerstörten Läppchen, liegt eine lebhaft Rundzelleninfiltration vor; neben Lymphocyten und histiocytären Wanderzellen lassen sich auch einzelne polymorphkernige Leukocyten sowie ziemlich viele Eosinophile darstellen. Die Glissonschen Scheiden sind nicht nennenswert verbreitert und werden gleichfalls, namentlich in ihren feineren Verzweigungen von der gleichen Rundzelleninfiltration durchsetzt. Hin und wieder finden sich kleine Gruppen von Leberepithelien, die jedoch nirgends regelrechte Balken aufbauen und überall stark verfettet erscheinen. Die Verfettung ist eine verschiedenen großtropfige, so daß diese im allgemeinen sehr großen Leberzellen in Paraffinschnitten die Beschaffenheit von Schaumzellen besitzen. Ihr Zelleib ist sehr umfangreich, unregelmäßig konfiguriert und es bestehen vielfach wahre Symplasmen mit mehreren oft zahlreichen Kernen, welche meistens in der Mitte der Zelle gelegen sind (Abb. 5). Die Ansammlung der Fetttropfen ist gelegentlich recht merkwürdig: sie ist am dichtesten in der äußeren Zellzone, die Kerne liegen dann wie von den Fetttropfen

vertrieben im Zentrum des großen Elementes. In diesen großen verfetteten, oft riesigen Leberepithelien sind auch reichliche Galletropfen enthalten; auch findet man Gallepigment in einzelnen der Schlauchgebilde und vereinzelt in den *Kupfer*-schen Sternzellen. In den Zellen des Gerüsts ist ebenfalls, neben dem Gallefarbstoff oft reichlich Fett nachzuweisen und es sind in den Teilen, wo Leberepithelien als solche noch erkennbar sind, viele Fetttropfen in den Sternzellen enthalten.

Die Gebiete, welche makroskopisch gelb fleckig aussahen, bestehen lediglich aus Gruppen großer und stark verfetteter Leberepithelien. Teils sind sie einkernig, teils stellen sie die erwähnten Symplassen dar, in denen bis 30 Kerne gezählt werden können. Auch hier ist das Fett vielfach in der Peripherie des Zelleibes angesammelt. Diese Zellen liegen entweder recht dicht oder sie werden von entzündlichen Infiltraten auseinandergetrieben. In der Umgebung von Sublobularvenen sind sie am dichtesten und umsäumen förmlich, zum Teil reihenartig das perivenöse Bindegewebe (Abb. 4). In den Randteilen der fleckigen Bezirke gehen diese großen Elemente oft zugrunde; es besteht eine Aufspaltung des kernlos gewordenen Zellgebildes durch Wanderzellen, welche das Fett phagoeytieren und den großen Zelleib allmählich abbauen. Man könnte diesen Vorgang am ehesten mit demjenigen der Neuronophagie vergleichen. Man findet dann in solchen Gebieten rundliche Herde von mit Fett überladenen histioeytären Wanderzellen und gewucherten Zellen des Gerüsts, welche die Trümmer einer solchen großen Leberepithelie umgeben. Von den zahlreichen großen Fetttropfen bleiben da mit der Zeit nur zahlreiche feinste Tröpfchen in den Histiocyten übrig.

Die Gallengänge sind nirgends entzündet, ihr Epithel ist intakt, gelegentlich ist es etwas fetthaltig.

*Niere.* Schwerste Verfettung der Hauptstückepithelien und des absteigenden Schleifenstückes; reichliche granulierte, zum Teil gallige Zylinder. Das parietale Blatt der *Bowmann*schen Kapsel ist ebenfalls vielfach fetthaltig, im Kapselraum reichliche feinkörnig geronnene Massen.

*Herzmuskel:* feinsttropfige, fleckige Verfettung.

Die übrigen untersuchten Organe zeigen keine weiteren erwähnenswerten Besonderheiten.

*Fall 3.* 6½-jähriger Knabe. Am 24. 11. 41 vorübergehendes Unwohlsein, hohes Fieber, Erbrechen. Ging danach wieder einige Tage in den Kindergarten. 5. 12. erneut Erbrechen, Harn wird dunkel, Anorexie. 6. 12. Beginn der Gelbsucht an den Skleren. 8. 12. Ikterus der ganzen Haut, Stuhl hellgrau. Einweisung ins Kinderspital. Hier wechselt die Körpertemperatur, immer subfebril mit Anstieg auf 39,4 (22. 12.) und 40° (31. 12.). Die Gelbsucht wird zusehends stärker. Bilirubin im Serum steigt an, 19. 12. auf 19 mg.-%. Allgemeinzustand verschlechtert sich Ende Dezember zusehends. Es entsteht Ascites. Am 30. 12. Bilirubin 22 mg.-%. Tyrosinkristalle und Zylinder im dunklen Harn. Komatös. 2. 1. 42 Erbrechen, blutige Stühle. Tod am 3. 1. 42, in tiefem Koma (1 Monat und 6 Tage nach Beginn der Krankheit).

*Sektion (Nr. 5/42).* Akute gelbe Leberatrophie mit schwerem allgemeinem Ikterus. Ikterische Nephrose. Vollständige Verfettung des Herzmuskels. Ödem des Dick- und Dünndarmes, Ascites, doppelseitiger leichter Hydrothorax. Terminales Lungenödem.

Die *Leber* klein (470 g) mit unregelmäßig leicht gehöckelter Oberfläche. Teils ist sie eingesunken, mehr graurötlich, teils grobhöckerig, intensiv gelb mit zahlreichen feinknotigen Sekundärhöckern in den größeren Vorwölbungen. Konsistenz schlaff. Auf Schnitt ist das Gewebe fast diffus gelbbraun, trüb, körnig mit einzelnen hervorstehenden gelben Punkten. Nur im Hilusgebiet ist eine Läppchenzeichnung noch angedeutet. Gallenwege durchgängig, Galle dünn, gelblichblau.

*Histologisch* erkennt man noch einen Läppchenbau, der jedoch wie vergrößert und ungleichmäßig aussieht. Erhalten sind im allgemeinen die zentralen Abschnitte

der Lappchen, währenddem die äußeren, zum Teil auch die mittleren Zonen von ihren Epithelien beraubt, kollabiert sind und ohne scharfe Grenze in die *Glissonschen* Scheiden förmlich übergehen (Abb. 3).

Die Leberepithelien bilden selten noch Zellsäulen; solche sind hie und da besonders am Rand der Zentralvene noch deutlich, im allgemeinen jedoch findet man unregelmäßig gestaltete, sehr umfangreiche Zellen mit mehreren gleich großen Kernen und buchtigen Umrissen. Die Kerne liegen meistens zerstreut im zentralen Zellteil, selten sind sie hier wie in Haufen zusammengepreßt. Fetttropfen verschiedener Größe füllen die Randteile dieser großen Zellen aus, die im Sudanschnitt einen orangeroten Saum und ein helles Zentrum aufweisen, dies sowohl in den ganz großen mehrkernigen als auch in annähernd richtig großen Epithelien. Viele dieser Leberepithelien verfetten vollständig und zerfallen, was zur Fettresorption durch Histioeyten führt (Abb. 8).

Weiter peripher im Lappchen gehen die Leberepithelien unmittelbar in die Zellstränge und -schläuche der sog. Gallengangswucherungen über, wobei deutliche Übergänge nachgewiesen werden können. Diese Bildungen enthalten nur sehr selten kleinste Fetttropfen, etwas häufiger liegt in der schmalen Lichtung ein Galletropfen. Zwischen ihnen ist das Fasergerüst der Leberzellen beraubt, sehr dicht, die Sinusoiden meistens sehr weit mit ausgespannten Sternzellen, an denen hie und da Wucherungserscheinungen wahrgenommen werden können. Zur echten Bindegewebsneubildung ist es jedoch noch nicht gekommen, denn in Silberpräparaten erscheinen die Gitterfasergerüste nicht verdichtet. In ihren Maschen schließen sie öfters noch zugrundegehende körnige Leberzellreste und Detritus ein.

Die *Glissonschen* Scheiden sind wenig verbreitert, vielfach dicht von Rundzellen durchsetzt; ihre feineren Ausläufer enthalten am reichlichsten Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten, die sich zwischen und um die untergehenden Leberepithelien einschieben.

In einzelnen Gebieten ist der Kollaps der Leber vollständig: vom Lappchen bleibt nur noch die Zentralvene übrig von mehr oder weniger reichlichen, schmalen gallengangsartigen Epithelzapfen umgeben mit zusammengefallenem Fasergerüst. Entzündliche Elemente fehlen hier fast vollständig. Die Gallenwege sind unversehrt, ihre Epithelien ohne Besonderheiten.

*Niere.* Schwerste Verfettung der Hauptstück- und Schleifenepithelien, manchmal mit Auftreten doppelbrechender Fettsubstanzen. Auch das viscerele und das parietale Blatt der *Bowmannschen* Kapsel ist reichlich fetthaltig. Die Kerne der Hauptstückepithelien sind vielfach pyknotisch, der Zelleib körnig bis hyalintropfig; viele granulierte und gallig gefärbte Zylinder. Glomeruli leicht geschwollen, im Kapselraum sehr reichliche grobkörnige bis schollige eosinophile Massen, die von untergehenden Epithelien des Kapselblattes stammen.

*Rechte Nebenniere.* Das Fettgewebe um die an sich unveränderte Nebenniere ist von vielen teils herdförmigen, teils mehr diffusen Leukocyteninfiltraten durchsetzt. Gefäße strotzend mit Blut gefüllt, reichliche Diapedesismilder, starkes entzündliches Ödem des Fettgewebes. Die Entzündung ist in der Fettkapsel beschränkt, sie dringt nirgends in die Nebennierenrinde hinein.

*Herzmuskel:* diffus, feintropfig, verfettet.

*Darm.* Außer wechselndem Ödem der Submucosa kein besonderer Befund.

Faßt man nun diese drei Beobachtungen in kurzen Zügen zusammen, so wird festgestellt, daß bei allen 3 Kindern kurz nach vorübergehenden uncharakteristischen Magen-Darmstörungen die Gelbsucht unter meist nur leichter Temperaturerhöhung auftrat, und daß der Allgemeinzustand sogleich als schlecht bezeichnet wurde. Das Auftreten von Ödemen leitete die letzte kurze Phase der Krankheit ein und der Tod trat ungefähr

1 Monat (genau: 1 Monat, 1 Monat und 6 Tage, 1 Monat und 12 Tage) nach Beginn der Erkrankung ein. Das anatomische Bild bot die bekannten Erscheinungen der akuten bzw. subakuten gelben Leberatrophie, charakterisiert durch Zerfall der Leberepithelien mit Verfettung und Nekrose, mit sog. Kollaps der Leber unter Verkleinerung des Organes. Wie dies bei der sog. akuten Leberatrophie immer vorkommt, sind die Leber-epithelregenerate, die sog. Gallengangswucherungen sehr reichlich und überdies wurden in allen 3 Fällen neben solchen fehlschlagenden Regenerationserscheinungen, auffallend viele syncytiale Riesenzellen mit mehreren Kernen und fast gleichmäßiger Verfettung der äußeren Protoplasmareihe („Korbzellen“ *Klebs*) gefunden. Hervorzuheben ist ferner die entzündliche Komponente, welche immer wieder deutlich zutage tritt, besonders in den noch von frischen Nekrosen befallenen Bezirken; sie betrifft die feineren Verzweigungen der *Glissonschen* Scheiden und greift von hier aus auf das Lappchengewebe über.

Wenn man unsere 3 Fälle mit denjenigen des Schrifttums vergleicht, so besteht im allgemeinen eine vollständige Übereinstimmung bezüglich des klinischen und des anatomischen Bildes: aus einem zuerst harmlos aussehenden epidemischen Ikterus — vielfach als *Icterus simplex*, s. *catarrhalis* gedeutet — entwickelt sich bald ein schweres Krankheitsbild, welches nach verhältnismäßig kurzer Zeit zum Tode durch akute Leberatrophie führt. Dieses Ereignis scheint jedoch nicht sehr häufig aufzutreten; aus den verschiedenen großen statistischen Zusammenstellungen von *Williams* für Nordamerika, *Wickström* für Finnland, *Bergström* und *Selander* für Schweden, schwankt bei Kindern die Mortalität der *Hepatitis epidemica* zwischen 3—5 $\frac{0}{100}$ ; etwas tiefer, bei 1,3 $\frac{0}{100}$  liegt diese Zahl für die epidemische Gelbsucht der jugendlichen Wehrmänner (Angaben von *Ruge* für Angehörige der Deutschen Marine). Aus derzeitigen Epidemien, wie sie in allen Armeen im jetzigen Kriege wie auch in der Zivilbevölkerung ausgebrochen sind, waren mir zuverlässige Zahlen nicht zugänglich. Im großen und ganzen darf man annehmen, daß die *Hepatitis epidemica* mild zu verlaufen pflegt und daß Todesfälle zu den Ausnahmen gehören.

Die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen ermöglichen es von der Art der hier vorkommenden Lebererkrankung eine ziemlich genaues Bild zu entwerfen. Man kann sich hierbei insbesondere auf die Angaben von *Roholm* und *Iversen*, von *Wallgren*, *Gaskell*, *Lindstedt*, *Herlitz* und *Norlén*, *Morgan* und *Brown*, *Borst*, *Siegmund* u. a. unter Heranziehung unserer Befunde sowie derjenigen einzelner Forscher, die Todesfälle etwas näher beschrieben haben (Spätfälle), stützen.

Es beginnt die Lebererkrankung mit einer leukocyitären Infiltration der feinsten Verzweigungen der *Glissonschen* Kapsel einerseits und mit einem gleichzeitigen rasch fortschreitenden Untergang der benachbarten (also peripheren) Abschnitte der Leberläppchen (Abb. 1); dies läßt sich

insbesondere aus den Beschreibungen und den Bildern *Gaskells* (5jähriges Mädchen, Tod am 3. Krankheitstag durch Verblutung nach Tonsillektomie) entnehmen. Die entzündlichen Infiltrate sind von Anbeginn aus Leukocyten und aus Lymphocyten zusammengesetzt, sie liegen nicht um die Gallengänge herum, welche intakt erscheinen; höchstens findet man sie gelegentlich in den kleinsten Gallengängen, an der sog. „empfindlichen Stelle“ (*Aschoff*), wenn einmal das Gefüge der Leberzellbalken zerstört worden ist. Leukocyten trifft man vielfach zwischen der Capillar-

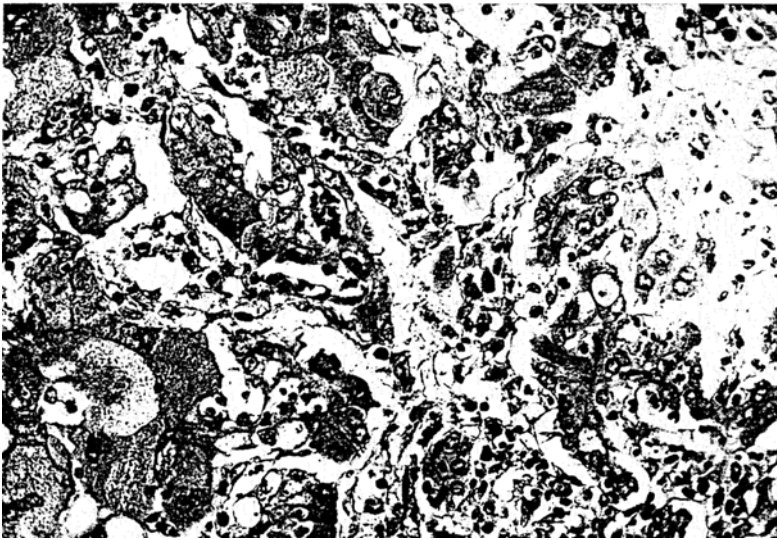


Abb. 1. Entzündung und beginnende Epithelnekrosen am Rande der *Glissonschen* Dreiecke. Leukocyten zum Teil zwischen Capillarwand und Leberzellbalken. Hämatox. Eos. Leitz peripl. 8mal, apochr. 8 mm (Fall 1).

wand und den Leberzellen, ungefähr wie *Wohlwill* es in einem Fall beschrieben hat, die er als „Hepatitis interstitialis infiltrativa diffusa“ bezeichnet hat und der sehr wahrscheinlich in denselben Krankheitskreis hineingehört. Parallel zu diesen entzündlichen Veränderungen geht der Zerfall des Leberepithels vor sich; einerseits kommen isolierte Nekrosen im Läppchen vor, ohne besondere Lokalisation im Zentrum oder an der Peripherie des Läppchens (Abb. 2). Sie sind meist von reichlichen Leukocyten umgeben oder durchsetzt, oder, was entschieden häufiger vorkommt, setzt die Parenchymartung diffus an der äußeren Läppchenzone ein: die Kerne zeigen Kernwandhyperchromatose, Pyknosen oder blassen ab, das Cytoplasma wird körnig, vakuolär, manchmal schollig und verfettet später; dabei entsteht eine offenbar rasch fortschreitende Dissoziation und es ist das Bälkchengefüge bald zerstört, was bereits die akute Leberatrophie einleitet (Abb. 3). Der entzündliche Vorgang kann

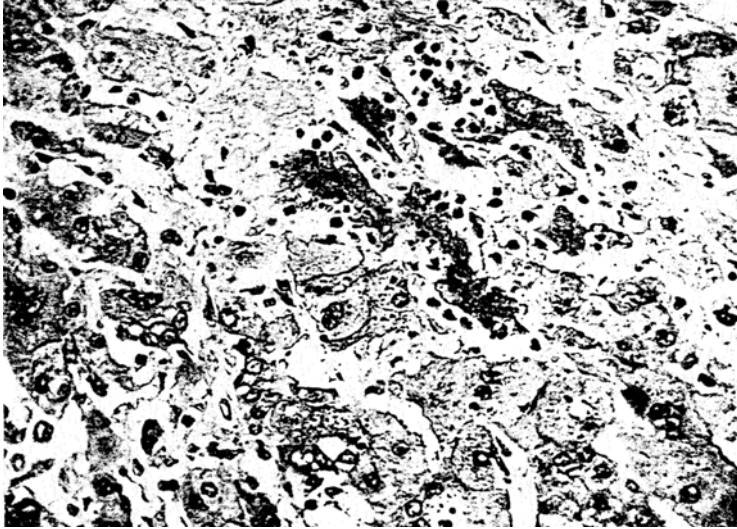


Abb. 2. Herdförmige Zellnekrose in der Läppchenmitte mit Leukocytenanhäufung; fortschreitender Zerfall der umgebenden Leberepithelien. Hämatox.-Eos. Leitz peripl. 8mal, apochr. 8 mm (Fall 1).

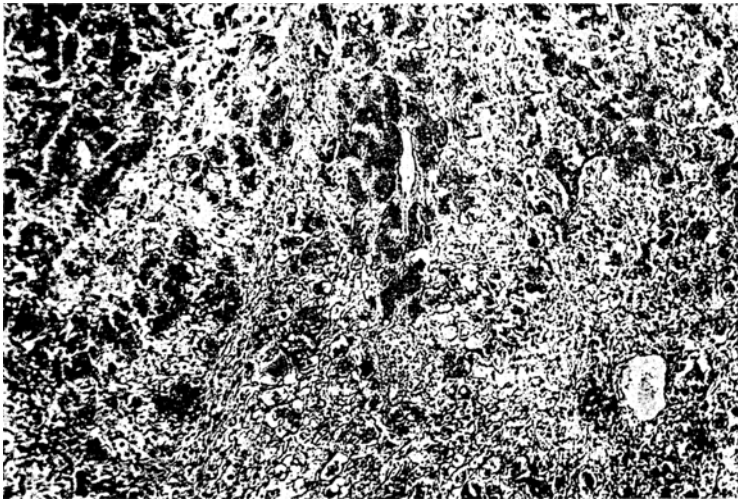


Abb. 3. Schwere Desorganisation des Lebergewebes: beginnende Auflösung, zum Teil mit Rundzelleninfiltration (links). Nekrosen der mittleren Läppchenzone unter Aussparung eines schmalen Zellsaumes um die Zentralvene (Mitte), bereits erfolgte sog. Gallengangs-wucherung im vollständig zerstörten äußeren Läppchenteil (rechts). Hämatox.-Eos. Leitz peripl. 8mal, apochr. 24 mm (Fall 3).

am 10.—12. Tag diffus sein (*Roholm und Iversen, Herlitz und Norlén, Wallgren, Selander*), wobei jedoch die Leberzellnekrosen unregelmäßig

verteilt auftreten; sie bilden dann meist ungleich große Herde, sowohl peripher als zentral im Läppchen. Schon zu dieser Zeit lassen sich an den Leberepithelien Anzeichen des Regenerationsversuches wahrnehmen, insbesondere treten bereits mehrkernige Epithelien auf, sie enthalten bis über 5 Kerne, welche im großen und ganzen etwas chromatinreicher sind als gewöhnliche Leberzellkerne, im ganzen aber dieselbe Gestalt wie diese aufweisen. Diese mehrkernigen Elemente stellen offenbar das Initialstadium der später so massenhaft anzutreffenden Symplasmen dar.

In großen und ganzen sind in den befallenen Gebieten, worauf fast alle Untersucher hinweisen, die Blutcapillaren eng, oft kollabiert. Hin und wieder treten immerhin kleine Blutungen auf, besonders an den am stärksten von der Nekrose betroffenen Stellen. Ob anfänglich ein Ödem der Leber mit Flüssigkeitsansammlung im *Disserschen* Raum auftritt, kann nicht entschieden werden; womöglich wird diese Veränderung, falls sie auftritt, nur von sehr kurzer Dauer sein, denn die Hauptsache ist, vom 3. Tag der Krankheit an, die leukocytaire Infiltration mit dem Leberzellzerfall. Ein Ödem kann überdies später noch auftreten (vgl. unsere 3 Fälle).

In den günstig verlaufenden Fällen bilden sich diese Veränderungen zurück; *Roholm* und *Iversen* berichten darüber sehr eingehend: 25 bis 35 Tage nach Gelbsuchtbeginn konnten sie in einigen ihrer Fälle, die sie mittels Leberpunktion untersucht haben, ein unverändertes Lebergewebe feststellen (vgl. ihre Abb. 6 und 10). Es unterliegt demnach keinem Zweifel, daß die Leberentzündung, ohne nennenswerten Schaden zu hinterlassen, verhältnismäßig rasch verschwinden kann. In anderen Fällen wird eine Bindegewebsvermehrung beobachtet, die meist von reichlicher Rundzelleninfiltration begleitet, von den *Glissonschen* Scheiden ausgeht und zur Cirrhose führen kann. Eine solche mittelstark bis starke bindegewebige Neubildung mit Organisation der durch Nekrose verschwundenen Leberbezirke wird bereits nach etwas über 2wöchiger Krankheitsdauer beobachtet (*Roholm* und *Iversen*, *Krarup* und *Roholm*, *Wallgren*), sie kann jedoch auch vollständig fehlen, wie unsere Beobachtungen in Bestätigung derjenigen von *Findlay* und *Dunlop* (1 Monat nach Gelbsuchtbeginn) erkennen lassen. Daß infolge einer Bindegewebsneubildung im Anschluß an die akute gelbe Leberatrophie eine Lebercirrhose entstehen kann, ist eine bekannte Tatsache, die nicht näher erörtert zu werden braucht; es sei diesbezüglich auf die schön ausgestattete Monographie von *Bergstrand* verwiesen. Immerhin soll hier eine Beobachtung erwähnt werden, nämlich eine Mitteilung von *Schuler*, der von einem epidemischen Auftreten von Lebercirrhose im frühen Kindesalter in einem umschriebenen Bezirk der Kitzbüheler Gegend spricht. Es wird die „abnorme“ Häufigkeit des familiären Auftretens besonders hervorgehoben: 11 Familien verloren zusammen 32 Kinder an Lebercirrhose! Daß hierbei pathogenetisch sehr wahrscheinlich eine Hepatitis

epidemica-Epidemie (bzw. Endemie) in Frage kommt, ist wohl am wahrscheinlichsten, wie auch anzunehmen ist, daß die Mehrzahl der kindlichen Cirrhosen im allgemeinen auf eine durchgemachte Hepatitis epidemica zurückgeführt werden muß (vgl. *Freudenberg*).

Neben der Lebercirrhose mit meist schleichendem Verlauf (einige Fälle von akuter Entwicklung sind jedoch bekannt: *S. C. Meyer*, *Ehrström*, *Bergstrand*, *Krarup* und *Roholm* u. a.) stellt die progressive, akute oder subakute Leberatrophie als Komplikation eine wichtige, man möchte sagen dramatische Rolle. Ihr Bild unterscheidet sich im Kindesalter nicht wesentlich von demjenigen des Erwachsenen. Höchstens verdienen einige Befunde, die mit einiger Regelmäßigkeit beim Kinde angetroffen werden, eine besondere Würdigung.

Das Regenerationsvermögen des Leberepithels wird im allgemeinen hoch eingeschätzt; auch beim Erwachsenen kann dieses Epithel wuchern und sich in erstaunlichem Maße neu bilden, was insbesondere nach akuter Leberatrophie eintritt (vgl. *Herxheimer*). Während aber beim Erwachsenen die neugebildeten Leberepithelien nur selten größer als normal werden, erscheint beim Kind das regenerierende Gewebe gerade durch die Häufigkeit und die Reichlichkeit großer, meist mehrkerniger Epithelien charakterisiert zu sein. Diese Elemente liegen überall im Läppchen; am häufigsten umgeben sie die Zentralvene oder die Sublobularvene (Abb. 4) als letzte Überbleibsel des Läppchenepithels; aber nicht selten werden sie auch, wie unsere Beobachtungen zeigen, in peripheren Bezirken, die nur wenig desorganisiert worden sind, angetroffen. Es sind mehrkernige Gebilde (Abb. 5) mit unregelmäßiger Begrenzung, oft einer Blutcapillare anliegend. In ihrem Protoplasma sind meistens Vakuolen und Gallenfarbstofftropfen, vielfach auch andere Einschlüsse nachweisbar. Die Kerne sind zuerst zerstreut im Zelleib; sobald aber Fetttropfen darin auftreten, rücken die Kerne zur Zellmitte und es erhält dieses Element sein charakteristisches Gepräge: sehr großer Zelleib, weit größer als die größten regenerativen Leberepithelien bei Lebercirrhosen oder nach Leberwunden; sie begrenzen oft eine lange Strecke der Sinusoiden und scheinen gelegentlich Fortsätze zu besitzen, die mit den benachbarten Epithelien in Verbindung treten. Die Fetttropfen, welche das Plasma mehr oder weniger dicht ausfüllen, sind teils groß (besonders peripher), teils klein (besonders zentral um die Kerngruppe), was den Beschreibungen von *Klebs* und von *R. Beneke*, die die großen Zellen „Korbzellen“ nennen, entspricht. Infolge der hier vorkommenden sehr reichlichen grob- und feintropfigen Fettablagerung besitzen sie in Paraffinschnitten das Aussehen von Schaumzellen. Es ist allerdings *Beneke* beizupflichten, daß nicht alle Wabenzellen fettthaltig sind; namentlich erscheinen die kleineren dieser Elemente oft fettfrei und sind trotzdem von Vakuolen dicht durchsetzt. Daß diese großen Zellen besonders reichlich in jugendlichen Erkrankungsfällen von Hepatitis epidemica mit

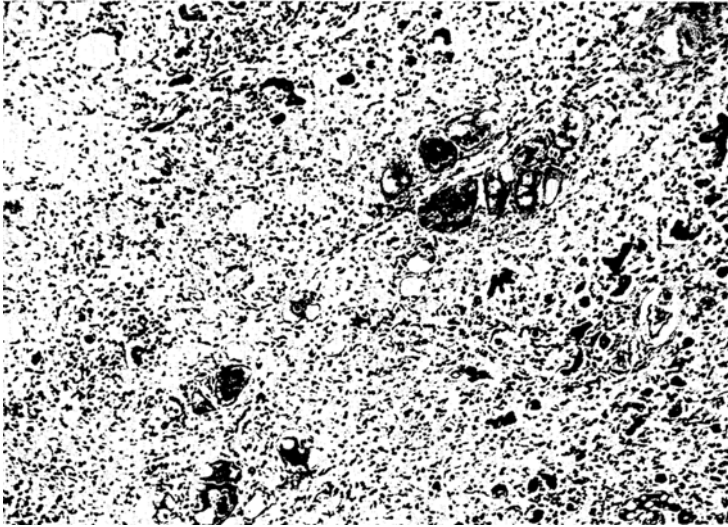


Abb. 4. Fast vollständige Zerstörung eines Läppchens mit sog. Kollaps und peripheren „Gallengangsenbildungen“. Diffuse Rundzelleninfiltration. Um die Zentralvene herum große mehrkernige, zum Teil vakuoläre, zum Teil verfettete Leberepithelien. Jaune-solide. Leitz peripl. 8mal, apochr. 24 mm (Fall 2).

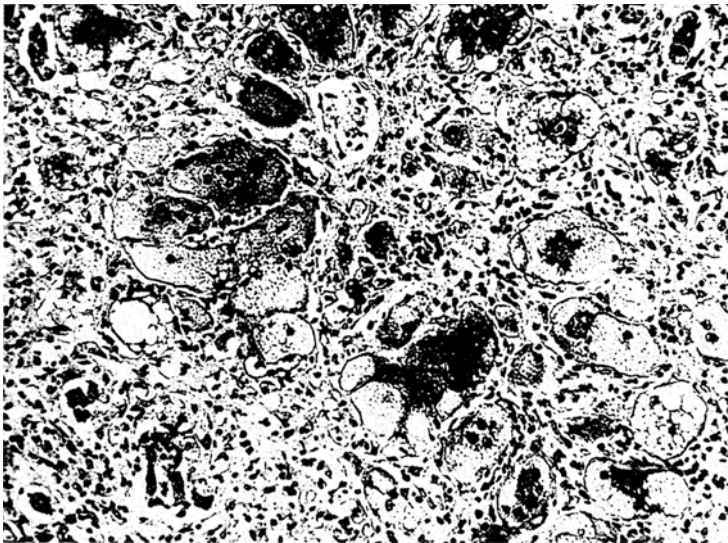


Abb. 5. Sog. Korbzellen (Klebs) mit meist zentral gelegener Kerngruppe und Fettanhäufung in den peripheren Zellteilen. Jaune-solide, Leitz peripl. 8mal, apochr. 16 mm (Fall 2).

nachfolgender akuter Leberatrophie vorkommen, geht auch aus den Beschreibungen *Huzellas* und *Wegerles* hervor; ferner erwähnt *Konschegg*

in der Umgebung zahlreicher miliarer Lebernekrosen bei einem 8 Monate alten Kinde (an Keuchhustenpneumonie gestorben) ebenfalls reichlich mehrkernige Riesenzellen. Wir selber fanden solche Gebilde in der Leber eines 19jährigen Mädchens, das nach überstandenen sog. katarrhalischem Ikterus an Lebercirrhose zugrunde ging. Sie sind in jugendlichen Fällen akuter Leberatrophie ungleich viel häufiger als im erwachsenen Alter; in einem Beobachtungsgut von etwa 20 Fällen konnte ich sie, wenn auch seltener und in weniger charakteristischer Weise, nur bei einer 64jährigen Frau beobachten, bei welcher die Gelbsucht einen protrahierten Verlauf

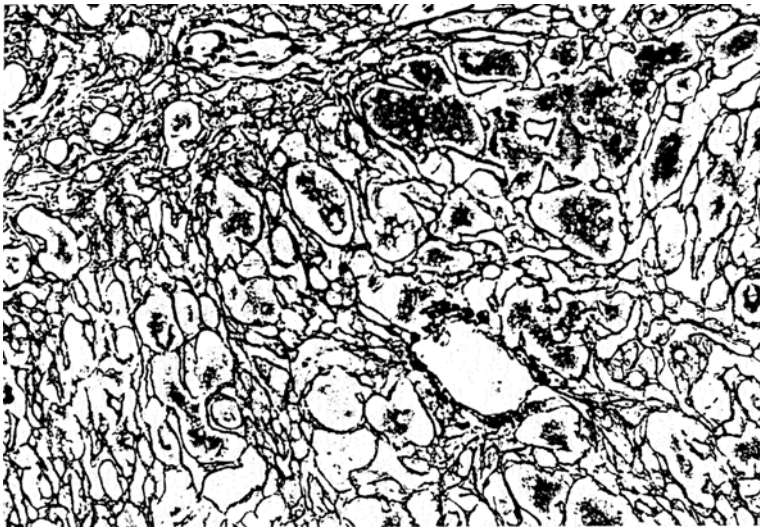


Abb. 6. Gitterfaserpräparat: die mehrkernigen Leberepithelien liegen in den Gerüstmaschen, diese dadurch gedehnt; in den entepithelialisierten Teilen (links oben) sog. Kollaps. Versilberung nach Gömöry. Leitz peripl. 8mal apochr. 24 mm (Fall 3).

zeigte und in deren Leber nach 3 Monaten schon Anklänge zur Cirrhosebildung vorlagen (Abb. 7). *Bergstrand* beschreibt sie nur einmal bei einem 59jährigen Mann.

Sehr häufig gehen bei fortschreitender Degeneration auch diese Elemente zugrunde: ihre Kerne werden pyknotisch oder verblassen, vom Rande aus dringen Leukocyten und Histiocyten in den toten Zellkörper ein und phagocytieren die dort enthaltenen Fettsubstanzen (Abb. 8); schließlich bleibt von den großen Gebilden nur ein aus Tropfen von Neutralfett und doppelbrechenden Lipoiden zusammengesetzter Trümmerhaufen übrig, der von mehr oder weniger reichlichen fettbeladenen Wanderzellen und Sternzellen umgeben ist.

Neben solchen mehrkernigen Epithelregeneraten kommen, wie bei jeder akuten gelben Leberatrophie die bekannten säulen- und schlauchartigen Gebilde, die man gemeinhin „Gallengangswucherungen“ nennt,

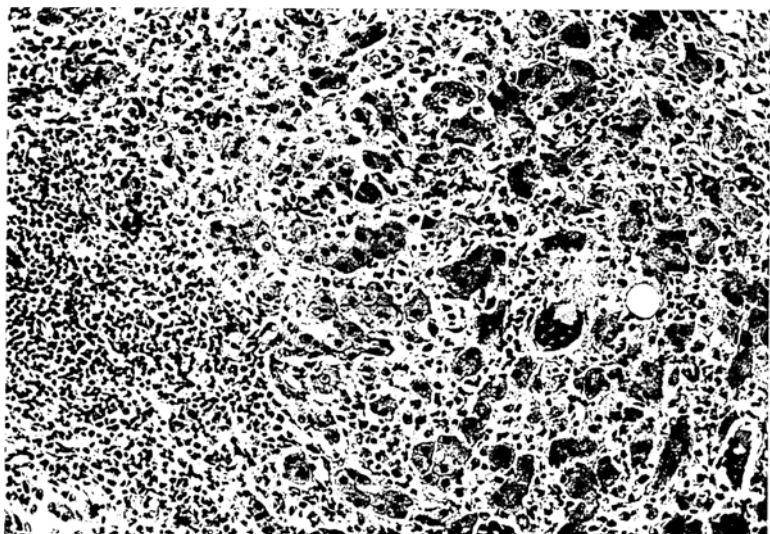


Abb. 7. Regenerierende Leberepithelien, zum Teil mit mehreren Kernen im Falle einer 64jährigen Frau, 3 Jahre nach überstandenem sog. „katarrhalischem Ikterus“. Reichliche Rundzelleninfiltrate. Hämatox.-Eos. Leitz peripl. 8mal, apochr. 16 mm.

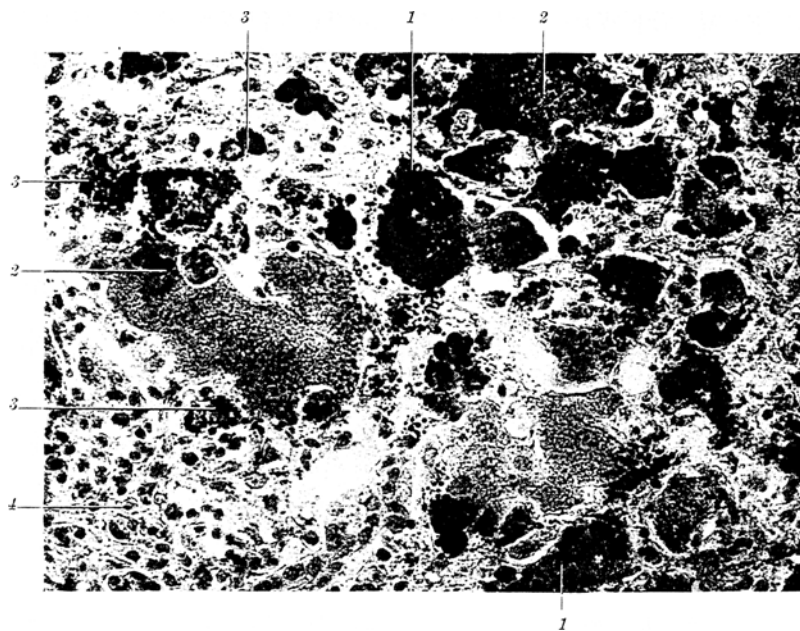


Abb. 8. „Korbzellenansammlung“ mit teilweiseem Zerfall im Fettpräparat: 1 vollständig verfettete Zellen. 2 beginnende Zellzerstörung. 3 mit Fettstoffen vollbeladene Histiocyten. 4 Rundzelleninfiltrate. Sudan III, Hämatox. Leitz peripl. 8mal, apochr. 8 mm (Fall 3).

oft in außerordentlich großer Anzahl vor. Sie liegen besonders dicht in der Läppchenperipherie angesammelt (Abb. 9) und besitzen die gewöhnlichen Eigenschaften dieser Gebilde, wie man sie bei jeglichem Untergang des Leberparenchyms beobachten kann. Es sind insbesondere in unseren Fällen sehr deutlich alle Übergangsstadien zwischen den Leber-epithelien und diesen Schlauchbildungen nachzuweisen, so daß wohl kein Zweifel mehr über ihre Natur und ihre Entstehungsweise bestehen kann: wie ich es mit *Doljanski* auch experimentell dargetan habe, stellen

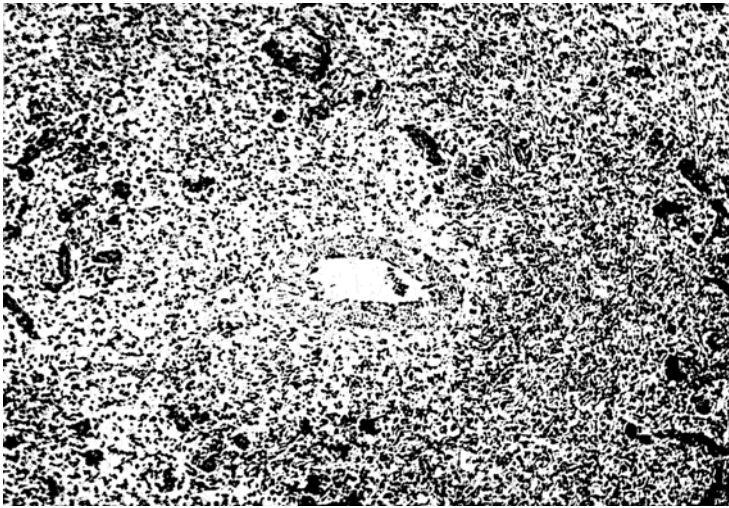


Abb. 9. Vollständiger „Kollaps“ eines Leberläppchens mit peripher angeordneten sog. „Gallengangsneubildungen“. Noch reichlich vorhandene Rundzelleninfiltration. Hämatox.-Eos. Leitz peripl. Smal, apochr. 24 mm (Fall 2).

diese Neubildungen das Ergebnis eines Organisationsprozesses dar, der infolge der organisatorischen Wechselwirkung des Mesenchyms und des Leberepithels auftritt. Die Bedingung der Entwicklung dieser Schlauchgebilde aus von ihrem Verband losgelösten Leberepithelien liegt jedoch nicht nur in der Bindegewebswucherung, die in unseren Fällen als solche eigentlich fehlt, sondern sie muß auch in den neugeschaffenen Korrelationen zwischen diesen isolierten Epithelgruppen und dem Stroma gesucht werden. Das krankhaft veränderte Lebergewebe bietet genau wie die Gewebeskultur ein Feld, wo der grundsätzlich wichtige histogenetische Prozeß der Umformung eines epithelialen Materials unter der Einwirkung des Mesenchyms zur vollen Entwicklung gelangen können (*Doljanski* und *Roulet*). (Daß diese Gebilde möglicherweise einen Anschluß an das Gallengangssystem erhalten, könnte man aus dem Befund entnehmen, daß in ihren Lichtungen manchmal Galletropfen liegen; immerhin ist es aber auch denkbar, daß diese Galle von den Epithelien selbst noch geliefert werden kann.)

Wenn man sich mit der Hepatitis epidemica abgibt, so wird man unwillkürlich dazu veranlaßt, auch die Frage nach den Beziehungen dieser das Kindesalter besonders befallenden Krankheit (Maximum der Erkrankung fällt in Spiel- und Schulalter) zum sog. katarrhalischen Ikterus einerseits und zur sporadisch auftretenden akuten gelben Leberatrophie andererseits nachzuspüren. Bekanntlich wird für den sog. *Icterus simplex s. catarrhalis* von einigen Schulen (besonders *Eppinger*, *Bürger*) angenommen, daß es sich um einen nicht infektiösen Parenchymschaden auf enterotoxischer Grundlage handeln soll, dessen anatomische Grundlage nach *Eppinger* neuerdings als eine seröse Entzündung der Leber bezeichnet wird, d. h. zuerst Ansammlung von Plasma im Bereich der *Disschen* Räume mit nachträglicher Dissoziation des Lebergewebes. In seinen früheren Beobachtungen erwähnt *Eppinger* als charakteristisches Substrat des „parenchymatösen Ikterus“ bzw. der „akuten interstitiellen serösen Hepatitis mit Ikterus“ im Zentrum der Leberläppchen ein Auseinanderweichen der Epithelien, die nicht mehr „in Reih und Glied“ stehen; zwischen ihnen findet er Detritusmassen, gelegentlich liegen auch größere Herde von Zellnekrosen vor. Schon damals (1919) hat er auf die Erweiterung der *Disschen* Räume aufmerksam gemacht. Dies stellt eigentlich, wie *Eppinger* sich ausdrückt „eine Miniaturform von akuter gelber Leberatrophie“ dar. Nach seiner Auffassung, die sich teilweise auf experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Aminen und ihren Derivaten (Allylamin-, Allylformiatintoxikation) stützt, soll das ätiologische Moment des „katarrhalischen Ikterus“ in einer alimentären Intoxikation (Fleisch-, Konservenvergiftung) gesucht werden; infolge der Resorption der toxischen Stoffe aus dem Darm soll sich die seröse Entzündung der Leber entwickeln, und zwar kann diese einmal mehr das Zentrum, das andere Mal mehr den periacinösen Raum befallen. *Eppinger* vermutet endlich, daß auch eine 3. Form möglich ist, „bei der wir einen Schwellungsprozeß an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus annehmen“. Den Begriff der infektiösen, epidemischen Hepatitis (*unter Ausschuß* der *Weilschen* Krankheit und anderer Spirochätosen oder Viruskrankheiten wie das Gelbfieber) vermißt man in der großen Monographie *Eppingers* über die Leberkrankheiten, wo übrigens keine näheren Angaben über epidemiologisches Verhalten des *Icterus catarrhalis* zu finden sind. Und doch ist immer wieder von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß der sog. *Icterus catarrhalis* nicht bloß gehäuft, sondern epidemieartig auftreten kann und daß bei solchen Häufungen die Fälle akuter gelber Leberatrophie sich mehren (vgl. u. a. *M. Brülé*, *O. Nügeli*, *Schittenhelm*, *Berglund*, *Lepekne*, *Bauer*, *Ehrström*, *Bloch* u. a.). Wenn man, wie insbesondere *Per Selander* es getan hat, die Morbiditätskurve der epidemischen Hepatitis mit derjenigen des sporadischen *Icterus catarrhalis*-Fälle im gleichen Lande vergleicht (Abb. 10), so tritt mit aller wünschbaren Deutlichkeit hervor, daß die beiden Kurven

parallel verlaufen; eine schönere Übereinstimmung könnte man sich kaum wünschen!

Unseres Erachtens hat mit Recht *O. Nägeli*, der sich immer wieder für die infektiöse Genese des sog. Icterus catarrhalis eingesetzt hat und von jeher in seinen klinischen Vorlesungen auf das epidemieartige, vielfach familiäre Auftreten dieser Krankheit hingewiesen hat, in seiner „Differentialdiagnose“ den Satz ausgesprochen, daß sich die Gegner der infektiösen Entstehung dieser Krankheit die Erklärung solcher Verhältnisse „entschieden zu leicht machen“. Ganz ähnlich hat sich vor kurzem *Meyerthaler* ausgesprochen, der von klinischer Seite die Frage nach den Beziehungen zwischen dem sog. katarrhalischen Ikterus

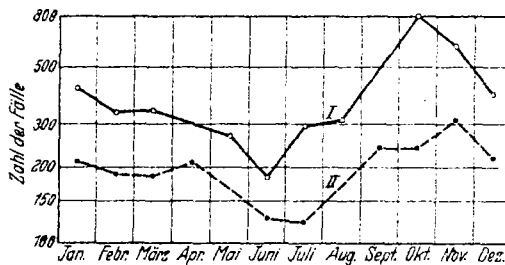


Abb. 10. Anzahl der Fälle von epidemischem (Kurve I) und von sporadischem Ikterus (Kurve II) in Schweden in den Jahren 1931—1937 (nach *P. Selander*).

ist, als Icterus simplex bezeichnen würden und den Ikterus mit Fieberbeginn, etwas beschleunigter Senkung und fehlender ausgesprochener Leukopenie als Hepatitis infectiosa auffaßten. Anders ausgedrückt würde dies bedeuten, daß von den von mir beobachteten, klinisch völlig gleichartigen 2500 Ikterus des Südens etwa die Hälfte als Hepatitis infectiosa und die Hälfte als Icterus simplex aufzufassen wäre.“

Nach alldem, was bis jetzt über die pathologisch-anatomischen Grundlagen des sog. Icterus catarrhalis bekannt ist (*Eppinger*, *Klemperer* und Mitarbeiter, *Roholm* und *Iversen*, *Krärup* und *Roholm*, *Schrumpf*, *La Manna*) muß man annehmen, daß die Veränderungen sich mit denjenigen decken, die bei der Hepatitis epidemica festgestellt wurden. Sie bestehen aus einer in ihrer Intensität und in ihrem Ausbreitungsgrad wechselnden Parenchymantartung mit entzündlichen Schäden vergesellschaftet; es handelt sich also mit anderen Worten um eine Kombination von Hepatose und Hepatitis. Die Leberpunktionsbefunde machen es wahrscheinlich, daß dem entzündlichen Schaden die Hauptrolle zukommt und es wäre sehr zu begrüßen, wenn man bei weiteren Untersuchungen mit dieser Methode die Frage der serösen Exsudation im *Disschen* Spaltraum mehr beachten würde; es wäre von grundlegender Bedeutung zu wissen, wie lange diese Erscheinung anhält und ob sie die leuko-lymphocytäre Exsudation einleitet. *Rössle* hat mit Recht betont, daß

es fraglich sei, ob man in solchen Fällen immer einen und denselben Befund zu erwarten habe, „da auch in diesem Fall (beim katarrhalischen Ikterus) je nach Schwere und Dauer die Veränderungen von einfachen Hepatosen bis zu schweren Dystrophien und von seröser Hepatitis bis zur beginnenden Cirrhose schwanken dürften“. Dasselbe kann ohne weiteres von der Hepatitis epidemica gesagt werden, denn man trifft bei dieser Krankheit in den Frühstadien dieselben multiplen, teils nur einzelne Leberzellgruppen umfassenden Nekrosen, wie sie *Eppinger* beim katarrhalischen Ikterus zuerst erwähnt hat, und die von *Klemperer*, *Killian* und *Heyd* sehr genau beschrieben und abgebildet worden sind. Daß auch ein Leberödem neben der Rundzelleninfiltration bestehen kann, geht aus den Bildern von *Roholm* und *Iversen* hervor, so daß wir bei einer solchen Übereinstimmung der anatomischen Befunde gute Gründe für die Annahme besitzen, daß keine grundsätzlichen Verschiedenheiten zwischen dem sog. katarrhalischen Ikterus und der Hepatitis epidemica bestehen. Beide Krankheiten können so flüchtig und so gutartig verlaufen, daß ein anatomischer Schaden, mittels Probepunktion wenigstens, nicht erfaßt werden kann, oder sehr bald abklingt (vgl. *Schrumpf*). Nach anfänglichem harmlosem Verlauf können aber beide Krankheitsbilder entweder akut oder in protrahierter Weise, sich zum Schlimmen wenden und führen zur akuten gelben Leberatrophie. Dies ist kein allzu seltenes Vorkommnis, wenn eine Hepatitis epidemica grässiert und wurde insbesondere nach dem letzten Weltkrieg, in den zwanziger Jahren, fast in allen Ländern beobachtet; damals konnte in Göteborg z. B. ein Parallelismus der Mortalitätskurve von akuter gelber Leberatrophie mit der Morbiditätskurve des katarrhalischen Ikterus gefunden werden. *Bergstrand*, der in seiner Monographie diese Tatsache besonders hervorhebt, vertrat die Meinung, daß die akute gelbe Leberatrophie eine „Krankheit sui generis“ sei, die durch ein spezifisches Agens hervorgerufen ist. Er spricht sich aber nicht näher darüber aus, ob er dasselbe Agens für das Auftreten des katarrhalischen Ikterus verantwortlich macht. Und doch scheint nach dem großen von diesem Forscher zusammengetragenen Material der Zusammenhang klar, insbesondere auch, wenn man weitere Schrifttumangaben hinzuzieht: so hat *Boxbüchen* eine akute gelbe Leberatrophie bei einem 11jährigen Mädchen beschrieben, dessen 3 Geschwister zur gleichen Zeit eine Hepatitis epidemica durchgemacht hatten; *Herlitz* und *Norlén* führen einen gleichen Fall an bei einer kleinen Epidemie mit 20 Krankheitsfällen; *Lindstedt* teilte eine ähnliche Beobachtung mit (11jähriges Mädchen) anlässlich einer Gelbsuchtepidemie in einer chirurgischen Spitalabteilung; weitere Fälle wurden von *Lenhartz*, *O. Hess*, *Findlay* und *Dunlop*, *Wallgren*, *Hirschberger*, *Blumer* u. a. zuletzt von *P. Selander* beschrieben. Unsere 3 Fälle sprechen ganz im gleichen Sinne, nämlich daß die akute gelbe Leberatrophie eine der häufigsten Komplikationen der Hepatitis epidemica darstellt und daß sie nicht als „Krankheit

sui generis“ aufzufassen ist. Daß ein derartiger Leberzusammenbruch ohne weiteres auch bei sporadischen Fällen (bei sog. Icterus catarrhalis s. simplex) vorkommen kann, ist seit langem bekannt und verwundert eigentlich nicht, wenn man sich an die anatomischen Leberveränderungen erinnert, die von *Eppinger*, von *Klemperer*, *Killian* und *Heyd* beim sog. Icterus catarrhalis beschrieben wurden und die als „Miniaturform der akuten gelben Leberatrophie“ betrachtet werden können.

Damit soll jedoch nicht behauptet werden, daß jeder Fall von akuter gelber Leberatrophie auf eine Hepatitis epidemica bzw. auf die sporadische Form dieser Infektionskrankheit (sog. katarrhalischer Ikterus) zurückzuführen ist. Verschiedene Gifte vermögen bekanntlich eine schwere Hepatose zu erzeugen (Phosphor, Pilzgifte, Tetrachloretan, Pikrinsäure usw.) und können unter Umständen zu gleichartigen anatomischen Leberveränderungen führen (insbesondere Tetrachloretan, vgl. *Albot*). *Popper* hat z. B. experimentell beim Hund das Bild der akuten Leberatrophie mittels Allylformiat in der *Eppingerschen* Versuchsanordnung erzeugen können. Daß aber beim Menschen die enterogene Intoxikation mit wirksamen Aminen für das Auftreten des sog. katarrhalischen Ikterus und somit der akuten gelben Leberatrophie die ausschlaggebende Rolle spielt, wie *Eppinger* meint, möchte ich bezweifeln; die Mehrzahl der Fälle des derartigen akuten bzw. subakuten Leberzusammenbruches kommt bei der Hepatitis epidemica vor.

Andererseits lassen sowohl die Hepatitis epidemica wie der sog. katarrhalische Ikterus bei protrahiertem Verlauf einen Übergang zur Lebercirrhose (grobknotige Cirrhose) erkennen. Da die Hepatitis epidemica besonders im jugendlichen Alter auftritt, muß man sich fragen, ob sie nicht als Ätiologie eines großen Teiles der kindlichen und jugendlichen Lebercirrhosen in Frage kommt. Für diese Annahme würden insbesondere die erwähnten Beobachtungen *Schulers* über ein epidemisches Auftreten von Lebercirrhose im frühen Kindesalter sprechen (vgl. *McCabe* und *Finlay Hart*, *Jones* und *Minot*). Ob man jedoch dies für die weiteren Formen der Lebercirrhose des Erwachsenen verallgemeinern darf, bleibt sehr fraglich, und wir können in dieser Beziehung den Ausführungen von *Krarup* und *Roholm* nicht folgen, wenn sie einen ziemlich raschen Übergang einer akuten Hepatitis in eine *Laënnecsche* Lebercirrhose annehmen. Auf Grund bioptischer Untersuchungen allein kann diese Frage nicht geklärt werden!

Auch wenn hier die Meinung vertreten wird, daß der sog. Icterus catarrhalis und die Hepatitis epidemica klinisch, epidemiologisch und auch anatomisch eine nosologische Einheit darstellen, so soll man sich darüber bewußt sein, daß manche Punkte einer Klärung noch bedürfen; so hat man bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise die Frage beantworten können, warum in einem Fall die Gelbsucht harmlos verläuft, während sie in einem anderen mit Leberzusammenbruch ein dramatisches

Ende nimmt. Ob dies nun von der Infektionsintensität, vom augenblicklichen Zustande der Leber in der Infektionszeit oder noch von anderen Faktoren abhängt, ist nicht bekannt. Gewisse prädisponierende Momente, wie Schwangerschaft, Lues, Salvarsanbehandlung, Gonorrhöe usw. können in einer gewissen Anzahl von Fällen eine Rolle spielen; verallgemeinern darf man solche Momente nicht, insbesondere nicht für die jugendlichen Fälle. Auch weiß man nicht, welche Konstellation von Bedingungen notwendig ist, damit sich auf dem Boden des Wechselspiels der entzündlichen, degenerativen und regenerativen Vorgänge eine meist grobknotige Lebereirrhose entwickelt. Diese Fragen werden möglicherweise dann eine Lösung erfahren, wenn einerseits der ätiologische Faktor (Virus) bekannt wird und wenn andererseits das geeignete Versuchstier ausfindig gemacht worden ist.

### Zusammenfassung.

Es werden die anatomischen Befunde dreier Fälle von akuter gelber Leberatrophie nach Hepatitis epidemica im Kindesalter beschrieben und gezeigt, daß die angetroffenen Leberveränderungen lediglich eine Steigerung dessen darstellen, was bei harmlos verlaufenden Fällen in der Leber zu finden ist: entzündliche und degenerative Prozesse gehen Hand in Hand, vermischt mit Regenerationserscheinungen, vor sich. Das Primäre stellt eine Entzündung dar, die sich hauptsächlich von den feinen Verzweigungen der Glissonschen Scheiden aus ins Leberläppchen ausbreitet. Sehr früh werden neben den Epithelentartungen (Degeneration, Verfettung, Nekrose) im Kindesalter besonders Regenerationsprozesse beobachtet, die zur Bildung von Leberriesenzellen („Korbzellen“ *Klebs*) führen.

Das klinische, epidemiologische und anatomische Bild der Hepatitis epidemica stimmt mit demjenigen des sog. Icterus catarrhalis s. simplex überein, was zur Anschauung veranlaßt, daß beide Krankheiten ein und dasselbe sind. Daß diese Krankheit als Infektionskrankheit betrachtet werden muß, scheint außer Zweifel zu stehen. Die außer Epidemiezeiten vorkommenden Fälle des sog. katarrhalischen Ikterus können als sporadische Fälle der Hepatitis epidemica angesehen werden. Der tödliche Ausgang zeigt bei beiden Arten dieser, besonders das jugendliche Alter befallenden Krankheit meistens das Bild der akuten und subakuten gelben Leberatrophie mit oder ohne Übergang zur grobknotigen Lebereirrhose. Die akute gelbe Leberatrophie ist weder beim Erwachsenen noch beim Kind eine „Krankheit sui generis“; sie ist am häufigsten eine Komplikation der Hepatitis epidemica; diese darf allerdings nicht als alleinige Ursache des akuten Leberzusammenbruches betrachtet werden.

## Literaturverzeichnis.

- Albot, G.: Hépatites et cirrhoses. Paris: Masson & Cie. 1931. — Andersen, T. u. S. Tulinius: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh. 3, 225 (1940). — Bauer, R.: Med. Klin. 1926 II, 1558. — Beneke, R.: Beitr. path. Anat. 88, 538 (1932). — Bergstrand, H.: Über die akute und chronische gelbe Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung ihres epidemischen Auftretens in Schweden im Jahr 1927. Leipzig: Georg Thieme 1930. — Berlund, H.: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 16, 526. (1925). — Bloch, W.: Inaug.-Diss. Basel 1939. — Blumer, G.: J. amer. med. Assoc. 81, 353 (1923). — Bormann, F. v.: Erg. inn. Med. 58, 201 (1940). — Med. Klin. 1940 I, 261. — Bormann, F. v., R. E. Bader, H. Deines, G. Fischer, K. Unholtz u. Fr. Batt-Lehmann: Med. Welt 1941 II, 1252. — Bormann, G. v. u. F. Batt-Lehmann: Zbl. Bakter. I Orig. 147, 382 (1941). — Boxbüchen, F.: Mschr. Kinderheilk. 29, 35 (1925). — Bürger, M.: Dtsch. med. Wschr. 1941 I, 427. — Dietrich, S.: Dtsch. med. Wschr. 1942, Nr 1 u. 2. — Doljanski, L. u. F. Roulet: Virchows Arch. 292, 256 (1934). — Ehrström, R.: Acta med. scand. (Stockh.) 65, 573 (1926/27). — Eppinger, H.: Wien. med. Wschr. 1922 I, 289. — In Kraus-Brugschs Pathologie und Therapie, Bd. VI/2, S. 97. 1923. — Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — Eppinger, H., H. Kaunitz u. H. Popper: Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — Findlay, G. M., F. O. McCallum and F. Murgatroyd: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. 32, 575 (1939). — Findlay, G. M. and J. L. Dunlop: Brit. med. J. 1932 I, 652. — Gaskell, J. F.: J. of Path. 36, 257 (1933). — Geiser, O.: Ann. paediatr. 159, 293 (1942). — Gutzeit, K.: Münch. med. Wschr. 1942 I, 185. — Herlitz, C. W. u. S. Norlén: Acta paediatr. (Stockh.) 6, 87 (1926/27). — Herzheimer, G.: Beitr. path. Anat. 72, 56 (1924). — Hess, O.: Med. Ges. Oberlausitz, 20. Nov. 1938. Münch. med. Wschr. 1939 I, 235. — Hirschberger, C.: Acta paediatr. (Stockh.) 18, 482 (1936). — Holm, K.: Dtsch. Mil.arzt 6, 224 (1941). — Kämmerer, H.: Ärtzl. Ver. München, 11. Febr. 1942. Münch. med. Wschr. 1942 I, 275. — Klemperer, P., J. A. Killian and C. G. Heyd: Arch. of Path. 2, 631 (1926). — Korschegg: Virchows Arch. 241, 385 (1923). — Krarup, N. u. K. Roholm: Acta med. scand. (Stockh.) 108, 306 (1941). — La Manna: Virchows Arch. 300, 398 (1937). — Lenhartz, H.: Mschr. Kinderheilk. 37, 137 (1927). — Lepehne, G.: Klin. Wschr. 1926 I, 1042. — Münch. med. Wschr. 1928 II, 1421. — Lindstedt, F.: Ark. inn. Med. 51, 583 (1919). — Münch. med. Wschr. 1923 I, 170. — McCabe, J. and J. Finlay-Hart: J. amer. med. Assoc. 105, 859 (1935). — Maucke, R., W. Siede u. W. Gärtner: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh. 3, 190 (1940). — Meyer, S. C.: Mschr. Kindergeneesk. 8, 179 (1939). — Meyerthaler, F.: Klin. Wschr. 1942 II, 681, 701. — Nägeli, O.: Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1937. — Popper, H.: Z. klin. Med. 131, 161 (1937). — Rösle, R.: Ikurse ärztl. Fortbildg 33, 1 (1942). — Roholm, K. u. P. Iversen: Acta path. scand. (Köbenh.) 16, 427 (1939). Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 51, 359 (1939). — Roulet, F.: Ann. paediatr. 159, 283 (1942). — Ruge, H.: Erg. inn. Med. 41, 1 (1931). — Med. Welt 1932 I, 77. — Schittenhelm, A.: Med. Ges. Kiel, 2. Juni 1921. Münch. med. Wschr. 1921 II, 930. — Schrumph, A.: Ann. d'Anat. path. 9, 17 (1932). — Schuler, F.: Ärtzl. Ges. Innsbruck, 31. Jan. 1941. Münch. med. Wschr. 1941 I, 434. — Selander, P.: Acta paediatr. (Stockh.) 23, Suppl. 4 (1939); 26, 451 (1939). — Siede, W. u. G. Meding: Klin. Wschr. 1941 II, 1065. — Siegmund, H.: Münch. med. Wschr. 1942 I, 463. — Voegt, H.: Münch. med. Wschr. 1942 I, 76. — Vogt, H.: Med. Welt 1942 I, 595. — Wallgren, A.: Acta med. scand. (Stockh.) 26, 118 (1928). — Acta paediatr. (Stockh.) 9, Suppl. 2 (1930). — Med. Welt 1932 I, 3. — Wegerle, O.: Frankf. Z. Path. 15, 89 (1914). — Wickström, J.: Acta paediatr. (Stockh.) 28, 385 (1941). — Williams, H.: J. amer. med. Assoc. 80, 532 (1923). — Wohlwill, F.: Schweiz. Z. allg. Path. 2, 240 (1939). — Ziegler, E.: Ann. paediatr. 157, 131 (1941).