

(Aus einer Feldprosektur [Leiter: Stabsarzt Prof. Dr. Werner Schmidt, Beratender Pathologe].)

Ikterus und Leberbefunde bei Fleckfieber¹.

Von
W. Schmidt.

(*Ein gegangen am 5. März 1943.*)

Über die pathologische Anatomie des Fleckfiebers liegt aus dem Weltkrieg und aus den Nachkriegsjahren eine Anzahl größerer und eingehender Arbeiten vor: *Albrecht, Herzog, Ceelen, Nicol, Grzywo-Dabrowski, Dawydowskie* u. a. Über die Herzbefunde hat kürzlich *G. B. Gruber*⁸ an Hand von Erfahrungen aus dem jetzigen Krieg berichtet. Die an der Leber beobachteten Erscheinungen werden besonders in der *Herzog*-schen Arbeit ausführlich beschrieben. Auch *Gruber*⁹ weist auf Leberveränderungen bei Fleckfieber hin. Wenn hier von neuem über Leberbefunde berichtet wird, so hat mich hierzu folgendes veranlaßt: In dem Gebiet, aus dem die von mir untersuchten Fälle stammen, trat im Verlauf des Fleckfiebers verhältnismäßig häufig ein Ikterus auf. Es ergab sich hieraus die Frage, ob sich bei den Ikterusfällen bestimmte Befunde erheben lassen, die vielleicht einen Hinweis auf die Entstehungsart der Gelbsucht geben könnten. *Schittenhelm* widmet im Handbuch der Inneren Medizin dem Verhalten der Leber bei Fleckfieber nur wenige Zeilen, und das Vorkommen von Ikterus wird hier nicht erwähnt. Ein genauerer Einblick in klinische Einzeldarstellungen war mir nicht möglich. Immerhin scheinen Störungen seitens der Leber im Rahmen dieses Krankheitsbildes keine stärker hervortretende Rolle zu spielen.

Mein eigenes Untersuchungsgut stammt zum größeren Teil aus den Seuchenabteilungen zweier Kriegslazarette. Es umfaßt 50 Sektionsfälle, von denen hier 48 verwertet werden sollen. Die Häufigkeit des Ikterus überhaupt wurde klinisch nur zum Teil zahlenmäßig festgelegt. An einer größeren Fleckfieberabteilung wurde im Winter 1941/42 unter 395 Fleckfieberfällen Smal ein Ikterus gesehen. Nach den Angaben einer anderen Abteilung, die allerdings durch Zahlen nicht belegt sind, soll die Ikterushäufigkeit größer gewesen sein. Ortsansässige Ärzte aus der hiesigen Gegend haben sich mir gegenüber dahingehend geäußert, daß nach ihren Beobachtungen auch bei der Zivilbevölkerung im Winter 1941/42 das Fleckfieber häufiger von Gelbsucht begleitet gewesen sei, als in früheren Jahren. All diese Angaben erlauben natürlich kein Urteil darüber, ob in dieser Epidemie gegenüber früheren Jahren und anderen

¹ Herrn Professor Dr. A. Dietrich zum 70. Geburtstag gewidmet.

Gegenden tatsächlich eine wesentliche Zunahme der Ikterushäufigkeit vorgelegen hat. Es war aber hierdurch Veranlassung gegeben, der Ikterusfrage beim Fleckfieber pathologisch-anatomisch näherzutreten. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen würden an Wert gewinnen, wenn gleichzeitig eine klinische Untersuchung und Beurteilung der Leberfunktion vorläge. Daß dies unter den gegebenen Verhältnissen nur beschränkt möglich war und daß laboratoriumsmäßige Hilfsmittel vorwiegend für die praktischen Belange zur Verfügung stehen mußten, liegt auf der Hand. Über die klinische Bewertung des Ikterus kann ich auf Grund mündlicher Mitteilungen der behandelnden Ärzte nur folgendes sagen: Derselbe pflegte während der fiebigen Krankheitsperiode aufzutreten und bedeutete stets eine Verschlechterung der Prognose. Ob er als Folge einer toxischen Einwirkung auf die Leber aufzufassen war oder ob noch eine andere Entstehungsmöglichkeit in Frage kam, ließ sich nicht mit Sicherheit beurteilen.

An den meiner Darstellung zugrundeliegenden Fällen ließ sich hinsichtlich des Ikterus folgendes feststellen: Es bestand 10mal ein Ikterus, also in 20%. Er war meist schwach bis mittelstark, einige Male auch stärker. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich um beliebige Fleckfieberfälle gehandelt hat, oder um solche, bei denen eine Sektion dem behandelnden Arzt aus verschiedenartigen Gründen wünschenswert erschien. Eine Auswahl der Fälle unter dem Gesichtspunkt der Gelbsucht hat jedenfalls nicht stattgefunden. Diese Ikterushäufigkeit ist auffallend groß, sie ist vor allem größer, als der auf den Seuchenabteilungen festgestellte Hundertsatz an Gelbsucht. Es ist dies dadurch zu erklären, daß der Ikterus eine Verschlechterung der Prognose mit sich bringt und daher mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Abgesehen davon ist natürlich mein Beobachtungsgut zu klein, um hieraus schon bindende Schlußfolgerungen über die Ikterushäufigkeit überhaupt zu ziehen. Da sich meine Fragestellung erst im Laufe des Winters herausbildete, wurden die ersten Fälle von mir nicht so eingehend untersucht, daß ich sie hier verwerten könnte. Ich lege daher den nun folgenden Ausführungen 34 Fälle zugrunde.

Was die feineren Veränderungen in der Leber der an Fleckfieber Verstorbenen betrifft, so kann man die im Schrifttum mitgeteilten Befunde etwa folgendermaßen gruppieren: 1. Spezifische Gefäßherdchen im periportalen Gewebe, die den Herden in anderen Organen, besonders in der Haut und im Gehirn gleichgestellt werden (*Ceelen*). 2. Erhöhte phagocytäre Tätigkeit der Sternzellen mit Aufnahme von roten Blutkörperchen und von lymphoiden Zellen (*Aschoff, Herzog*). 3. Veränderungen an den Leberzellen in Form von Dissoziation, Verfettung, Nekrose, besonders in den zentralen Läppchenteilen. 4. Ablagerung von Gallefarbstoff (*Herzog*). 5. Regenerative Vorgänge im Anschluß an Degenerationen (*Dawydowskie*). *Herzog* beobachtete Mitosen.

Auf die spezifischen Gefäßherde gehe ich nicht näher ein, da ich denselben nicht diejenige Beachtung geschenkt habe, die ein Urteil über ihre Häufigkeit und über ihre Beziehungen zu anderen Leberveränderungen zuließe. Am auffallendsten sind zweifellos die oben unter 3. angeführten Erscheinungen am Leberparenchym. Sie sollen hier als degenerative Veränderungen bezeichnet werden. Solche degenerativen Erscheinungen waren unter den 34 genauer untersuchten Fällen 20mal zu beobachten, also in etwa 58%. Sie waren 10mal gering, 6mal mittelstark und 4mal stark ausgeprägt. Es handelt sich dabei um Erscheinungen, die von Infektionen und Intoxikationen her gut bekannt sind und die daher mit wenigen Worten dargestellt werden können. Bei schwacher oder mittelstarker Ausprägung waren stets die zentralen und oft auch die mittleren Läppchenabschnitte verändert. Es bestand hier eine Unordnung in der Lagerung der Zellen, die Bälkchenstruktur war nicht mehr zu erkennen, das Gefüge der Leberzellen war gelockert. Die Zellen waren verschieden groß, im Durchschnitt aber verkleinert, die Kerne etwas kleiner und dichter als in der Läppchenperipherie, der Zelleib enthielt oft reichlich braunes Pigment mit leichter Fettreaktion. Stellenweise waren die Kerne nur noch undeutlich darstellbar. Häufig waren die Leberzellen zentral feintropfig verfettet. Bei stärker ausgeprägten Veränderungen war die Dissoziation über das ganze Läppchen ausgebreitet; solche Lebern waren schon makroskopisch im Sinne einer Schlaffheit verändert. Gerade hierbei konnte die Verfettung ganz oder fast ganz fehlen.

Es erhebt sich die Frage, ob sich Beziehungen zwischen diesen degenerativen Veränderungen und dem Auftreten des Ikterus finden lassen. Ein Überblick über das gegenseitige Verhalten von Leberdegeneration und Ikterus zeigt folgendes: Unter den 34 berücksichtigten Fällen bestand 8mal ein Ikterus. Von diesen 8 Ikterusfällen hatten 2 eine starke Leberdegeneration, einer hatte eine mittelstarke, 2 eine schwache, und in 3 Fällen fand sich überhaupt keine derartige Veränderung an der Leber. Bei den 3 letzten Fällen (ohne Leberdegeneration) war der Ikterus 1mal schwach und 2mal mittelstark. Umgekehrt hatten unter 20 Fällen von Leberdegeneration 5 einen Ikterus und 15 hatten keinen. Bei diesen 15 letzteren Fällen befanden sich 8 mit geringer, 5 mit mittelstarker und 2 mit starker Leberdegeneration. Ikterus und Leberdegeneration gehen also nicht parallel.

Für die Entstehungsweise der Leberdegeneration gibt es vor allem zwei Möglichkeiten. Es ist einmal an eine unmittelbare Beeinflussung des Lebergewebes durch das Infektionsgift zu denken. Zum anderen muß aber berücksichtigt werden, daß auch in Stauungslebern schwere Veränderungen vorkommen können. Die Möglichkeit einer Kreislaufdekompenstation ist beim Fleckfieber auf dem Wege über die Myokarditis häufig gegeben. Diese ist nach *G. B. Gruber*⁸ als regelmäßige Begleit-

erscheinung des Fleckfiebers anzusprechen. In meinen Fällen fand ich in etwa 50% eine stärkere und diffuse Myokarditis, die als Ursache einer kardial bedingten Kreislaufschwäche angesprochen werden könnte. Die Fälle mit Myokarditis waren aber keineswegs diejenigen, die stärkere Leberveränderungen boten. Es ergab sich bei einer diesbezüglichen Durchsicht meiner Befunde, daß oft eine Myokarditis ohne Leberveränderungen bestand, und daß mehrere Fälle von erheblicher Leberdegeneration keine stärkere Myokarditis hatten. Schon diese Beobachtung spricht nicht für eine kreislaufbedingte Entstehung der Leberveränderungen. Abgesehen hiervon entsprach das morphologische Bild der Leber an und für sich schon nicht dem einer Stauungsleber, sondern vielmehr dem einer Leber bei schweren septischen Zuständen, wo die Labilität des Kreislaufes weniger kardial, als peripher bedingt ist. Es ist daher durchaus naheliegend, die Leberveränderungen als Folge einer unmittelbaren Gifteinwirkung zu deuten.

Unter den im Schrifttum angegebenen Leberveränderungen wurde auch eine häufiger beobachtete Aufnahme roter Blutkörperchen durch die Capillarwandzellen genannt. Es ist dies eine Teilerscheinung einer Reihe von Symptomen, die auf einen erhöhten Blatabbau hindeuten. Auf die Erythrophagie in der Leber hat zuerst *Aschoff* aufmerksam gemacht, sie ist ferner von *Schmincke* (zitiert bei *Ceelen* S. 345) und von *Herzog* festgestellt worden. Nicht bestätigt wurde sie von *Nicol*. Auch scheint hinsichtlich ihrer Bewertung beim Fleckfieber keine einheitliche Auffassung zu bestehen. So weist *Nicol* darauf hin, daß schon *Aschoff* selbst die Erythrophagie auf den Inanitionszustand der an Fleckfieber verstorbenen Gefangenen zurückgeführt habe. Daß aber beim Fleckfieber eine Veränderung der Blutbeschaffenheit besteht, geht aus der von verschiedenen Autoren beobachteten Tatsache hervor, daß die Nieren häufig die Zeichen einer Hämoglobinausscheidung darbieten. Ich selbst habe an einer ganzen Reihe von Fällen ähnliches beobachtet. Zum Teil zeigten die Nieren makroskopisch das Bild einer hämorrhagischen Nephritis: Sie waren geschwollen und mit vielen Blutpunkten bedeckt. In anderen Fällen waren nur vereinzelte subkapsuläre Ekchymosen vorhanden. Mikroskopisch fehlte das zelluläre Bild einer Glomerulitis. Es handelte sich einmal um eine mehr oder minder starke Füllung von Kanälchen mit roten Blutkörperchen, die einen Zerfall nicht sicher erkennen ließen. Zum anderen waren häufig stark eosinophile homogene oder gekörnte, zum Teil auch bräunliche Zylinder vorhanden. Auffallend war, daß ich auch bei eingehender Durchsicht der Präparate so gut wie nie rote Blutkörperchen im Kapselraum der Gefäßknäuel finden konnte. Der Durchtritt ganzer Blutkörperchen scheint mir mehr auf eine Gefäßschädigung in der Niere, als auf eine Blutschädigung hinzudeuten. Hingegen ist die Anwesenheit von Hämoglobinzylinern auf eine Schädigung des Blutes selbst zurückzuführen. *Ceelen* faßt in seiner Darstellung auf

S. 347 die pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse in dem Sinne zusammen, daß er das Fleckfiebergift als ein Blut- und Gefäßgift bezeichnet. Wie weit der Blutabbau beim Fleckfieberkranken schon am Lebenden mittels klinischer Laboratoriumsmethoden studiert worden ist, entzieht sich meiner Kenntnis. Jedenfalls kann die Tatsache einer intravasalen Blutschädigung beim Fleckfieberkranken als gesichert gelten.

Bei Betrachtung des *Ikterus* ergibt sich auf Grund der bisherigen Ausführungen die Frage: Ist derselbe nur Folge einer direkten Parenchym-schädigung, oder steht er in Zusammenhang mit dem vermehrten Blut-abbau, oder ist er auf eine Stauungsleber zurückzuführen.

Daß bei kardialer Dekompensation leichte Grade von Ikterus vorkommen, ist bekannt, stärkere Grade, wie ich sie hier zum Teil beobachtet habe, dürften wohl nicht als reine Stauungsfolge aufzufassen sein. Auch wurde von mir schon ausgeführt, daß eine Stauungsleber beim Fleckfieber nicht die Regel ist (s. allerdings *Dawydowskie*). Zwischen den beiden anderen Möglichkeiten ist eine Entscheidung auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde schon schwieriger. Es fragt sich dabei, bis zu welchem Grad wir eine Parenchym-schädigung der Leber morphologisch erkennen und hieraus Folgerungen auf eine gestörte Funktion, besonders bezüglich der Galleabsonderung ziehen können. Daß bei der schwersten Form der Lebererkrankung, der toxischen Leberdegeneration (gelben Leberatrophie) die Funktion schwerstens beeinträchtigt ist, liegt auf der Hand. Auch mit dem Bilde einer geringeren Veränderung, etwa einer Dissoziation oder zentraler Läppchennekrosen verbinden wir die Vorstellung einer Funktionsstörung des Organs. Umgekehrt berechtigt das Fehlen pathologisch-anatomischer Veränderungen noch nicht zur Feststellung einer intakten Organfunktion. Zahlreiche Beobachtungen an anderen Organen lehren uns, daß schweren Störungen der Funktion kein morphologisches Substrat zu entsprechen braucht. Für die Leber sei hierbei besonders auf die Ausführungen von *Eppinger* und *Elek* hingewiesen, welche (auf S. 1277) betonen, wie wenig ein Parallelismus zwischen der Schwere der mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen und der Intensität der Gelbsucht zu finden ist. Es ist daher durchaus berechtigt, einen Ikterus auch bei Fehlen anatomischer Leberveränderungen auf eine Leberschädigung zurückzuführen, sofern er nicht auf andere Weise zu deuten ist. Aber selbst wenn Leberveränderungen vorliegen und gleichzeitig eine Gelbsucht besteht, dann kann das ursächliche Verhältnis der beiden Erscheinungen verschieden beurteilt werden. So können z. B. Lebernekrosen auch als Folge eines Ikterus aufgefaßt werden (*Hanser* S. 197 u. f.). Es kommt hierbei unter anderem darauf an, wie lange der Ikterus bestanden hat.

Es ergibt sich bezüglich des gegenseitigen Verhaltens von Fleckfieber und Ikterus folgende Auffassung: Die Einwirkung des Fleckfiebergiftes

auf die Leber bewirkt Störungen in der Struktur (morphologisch Degeneration) und in der Funktion (Ikterus). Beide Erscheinungen sind eine Folge der Toxineinwirkung, gehen aber nicht streng parallel. Es kann einmal die eine Erscheinung überwiegen, das andere mal die andere. Wenn der Ikterus eine gewisse Zeit bestanden hat, dann kann er durch falsche Verteilung und Ablagerung der Galle in der Leber auch seinerseits eine Degeneration verursachen bzw. er kann die infektiös-toxisch bedingten Degenerationserscheinungen noch verstärken. Gallefarbstoffablagerung in der Leber habe ich, wie oben angeführt, nur einmal beobachtet, für die übrigen Fälle ist daher die Annahme, daß zurückgehaltene Galle die Leberdegeneration bewirkt oder verstärkt haben könne, unwahrscheinlich.

Es bleibt noch die Frage zu prüfen, ob sich an Hand meines Untersuchungsgutes Hinweise darauf ergeben, daß der Ikterus auch mit einem erhöhten Blatabbau in Zusammenhang stehen kann. Als Zeichen vermehrten Blatabbaus wurden schon genannt: 1. Ausscheidung von Hämoglobin und von Abbauprodukten roter Blutkörperchen durch die Nieren. 2. Aufnahme reichlicher roter Blutkörperchen in die Sternzellen der Leber und in phagocytär tätige Zellen der Milz. Es ergibt sich hieraus einmal die Prüfung der Frage, wie sich die sog. hämorrhagische Nephritis und der Ikterus zueinander verhalten. Ein Überblick zeigt folgendes: Nur in zwei Fällen war der Ikterus mit Blutausscheidung und Hämoglobinzyllindern in den Nieren verbunden. 7mal fand ich Ikterus ohne Nierenveränderungen und 7mal die Nierenveränderungen ohne Ikterus. Diese Beobachtung spricht nicht zugunsten eines Zusammenhangs beider Erscheinungen.

Schwieriger ist es, sich ein Urteil über Stärke und Bedeutung des Blatabbaues in Milz und Leber zu bilden. Es ist hierbei zuerst die Wirkung anderer Faktoren auf diese Vorgänge auszuschließen. Bei einigen Fällen waren als therapeutische Maßnahme Bluttransfusionen gemacht worden. Bei anderen waren Komplikationen und Nachkrankheiten aufgetreten, wie Pneumonie, Pleuritis, Decubitus, Phlegmonen und anderes. Bei den genannten Fällen können Erythrophagie und Hämosiderose in Milz und Leber nicht oder nicht nur als Folge einer durch das Fleckfieber bedingten Blutzerstörung aufgefaßt werden. Was die Aufnahme von Erythrocyten durch die Sternzellen anbetrifft, so scheint sie mir beim Fleckfieber keine regelmäßige Erscheinung zu sein und ich habe sie einige Male ganz vermißt. Zu einer vergleichenden Untersuchung über die Stärke der Hämosiderose stand mir nicht durchweg alkoholfixiertes Material zur Verfügung. Mein Untersuchungsgut ist somit nicht geeignet, um schon zur Frage der hämolytischen Entstehungsweise des Ikterus Stellung zu nehmen.

Anhangsweise sei noch kurz auf die Beobachtung von Mitosen in Leberzellen hingewiesen. Für das Fleckfieber wird diese Erscheinung

von *Herzog* erwähnt. Ich selbst habe in zwei Fleckfieberfällen viele mitotische Kernteilungen in der Leber gesehen. Eine Durchsicht des pathologisch-anatomischen Schrifttums ergibt, daß dies auch unter anderen Umständen öfters beobachtet wurde, so von *Heinzmann* bei Sublimatvergiftung, von *Huebschmann* bei Typhus und bei Pocken, von *Staemmler* bei Peritonitis. In diesen Arbeiten finden sich auch Ausführungen über Entstehung und Bewertung der Mitosen. Ich selbst habe bei einer Pneumonie viele Kernteilungen in Leberzellen gesehen. Die Mitosen können keinesfalls als eine für das Fleckfieber kennzeichnende Erscheinung betrachtet werden.

Zusammenfassung.

1. Bei einem Sektionsgut von 48 Fleckfieberfällen wurde 10mal ein Ikterus beobachtet.
2. Es wurde das Verhalten der Leber bei Fleckfieber studiert und festgestellt, daß degenerative Veränderungen in der Leber und Auftreten von Ikterus nicht Hand in Hand gehen.
3. Der Ikterus kann nicht als Folge einer Stauungsleber bei kardialer Kreislaufdekompensation aufgefaßt werden.
4. Der Ikterus muß als Folge einer Toxineinwirkung auf das Leberparenchym gedeutet werden.
5. Das Verhältnis zwischen Ikterus und Leberdegeneration wird erörtert.
6. Wie weit der Ikterus außerdem Folge pathologisch vermehrten Blatabbaues sein kann, läßt sich auf Grund des vorliegenden Sektionsgutes noch nicht überblicken. Vorerst läßt sich ein solcher Zusammenhang nicht beweisen.

Schrifttum.

- ¹ *Albrecht, H.*: Österr. San.wesen **27**, Nr 36/38. 1915. — ² *Aschoff, L.*: Med. Klin. **1915**, Nr 29. — ³ *Ceelen, W.*: Erg. Path. **19**, 307 (1919). — ⁴ *Dawydowskie, J. W.*: Erg. Anat. **20**, 571. 1924. — ⁵ *Eppinger, H. u. L. Elek*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 3 (B/II), S. 1264. 1927. — ⁶ *Fahr, Th.*: Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. VI/I, S. 135f. 1925. — ⁷ *Grzywo-Dabrowski, W.*: Virchows Arch. **225**, 299 (1918). — ⁸ *Gruber, G. B.*: Z. Kreislaufforsch. **34**, 433 (1942). — ⁹ *Gruber, G. B.*: Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie Bd. V/I, S. 547. 1930. — ¹⁰ *Hanser, R.*: Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie Bd. V/I, S. 193. 1930. — ¹¹ *Heizmann, St.*: Beitr. path. Anat. **64**, 401 (1918). — ¹² *Herzog, G.*: Zbl. Path. **29**, 97 (1918). — ¹³ *Huebschmann, P.*: Beitr. path. Anat. **48**, 540 (1910). — ¹⁴ *Nicol, K.*: Beitr. path. Anat. **65**, 120 (1919). — ¹⁵ *Schittenhelm, A.*: Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., 1. Bd. 1934. — ¹⁶ *Staemmler, M.*: Beitr. path. Anat. **80**, 512 (1928).