

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster
[Direktor: Prof. Dr. H. Siegmund].)

Veränderungen der Leber beim Icterus epidemicus¹.

Von

Professor Dr. H. Siegmund,
Oberfeldarzt und Beratender Pathologe.

Mit 23 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. März 1943.)

Wenn ich erneut zur Pathologie der Leberveränderungen bei dem sog. Icterus epidemicus in einer Arbeit, die Prof. Dr. A. Dietrich zu seinem 70. Geburtstag gewidmet ist, kurz Stellung nehme, so veranlassen mich dazu vorwiegend zwei Gründe: meine erste unter Feldverhältnissen verfaßte Mitteilung hat eine ungewöhnliche Resonanz, sowohl der konkreten Befunde als der vertretenen Auffassung über ihre Bedeutung wegen gefunden, die das Bedürfnis nach einer womöglich mit Abbildungen versehenen und verbreiterten Darstellung erkennen ließ. Sodann ist gerade das Beispiel der Leberveränderung beim Icterus epidemicus besonders geeignet aus einem speziellen Fall allgemeine pathologische Fragen aufzurollen und zu entwickeln, die nicht nur die Grenzen der anatomischen Pathologie, sondern die ganze augenblickliche Situation dieses Faches und ihre aktuelle Problematik beleuchten. Meine Ausführungen bewegen sich im Rahmen einer dynamischen Korrelationspathologie funktioneller Systeme. Eine derartige Pathologie, deren Entwicklung über eine die Selbständigkeit der Zellen zu stark betonende Cellularpathologie hinausstrebt und die neben den kausalen Relationen *Rickers* auch die naturwissenschaftlich erkennbaren Aufbau- und Ordnungsgesetzlichkeiten, damit die Regulationen als charakteristisches Merkmal funktioneller Systeme in ihren Gedankenkreis einbezieht, muß dem erkannten Systemcharakter der Organisation Rechnung tragen und darf einen Vorgang dann als erklärt ansehen, wenn es gelungen ist, die Faktorenkombinationen zu erkennen, die seinen Ablauf bestimmen. Sie muß auch jegliche Gestaltung als die Wirkung von physischen Kräften auffassen, die sich im Gleichgewicht befinden, solange die Gestalt sich nicht ändert, während die Änderung der Gestalt anzeigt, daß das Gleichgewicht der Kräfte gestört ist. Sie erstrebt die Erfassung der gesetzmäßigen Einordnung der Teile und Teilvorgänge in ihren Zusammenhängen zum Ganzen (System) und betrachtet „Reize“ als eine Veränderung der äußeren Bedingungen, die das Geschehen in einem an sich ruhenden System nicht bewirken, sondern das Geschehen in einem aktiven System modifizieren.

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

Wenn ich um eine derartige Ausgestaltung der Pathologie als einer biologisch-naturwissenschaftlichen bestrebt bin, so setze ich nur den Weg fort, den *Dietrich* mit seinem Bemühen um eine Zusammenhangspathologie (die von dem Gedanken durchdrungen ist, daß Form und Leistung zum Bilde des lebendigen Geschehens zusammengehören und daß erst aus den Zusammenhängen der gestaltlichen Veränderungen und funktionellen Abläufe sich das Verständnis des Krankheitswesens erschließt) seinen Schülern gewiesen hat.

Seit meiner ersten Mitteilung über die pathologische Anatomie des Icterus epidemicus, die sich auf drei an interkurrenten Erkrankungen bzw. Verletzungen und zwei im Leberkoma verstorbene Fälle bezog, habe ich die Gelegenheit genutzt, neues Sektionsgut zu sammeln und es einer eingehenden mikroskopischen Prüfung zu unterziehen. Da mir außerdem noch wertvolles Material durch Prof. *Lauche* zur Verfügung gestellt wurde, übersehe ich heute 24 *obduzierte* Fälle aus den verschiedensten Stadien der Erkrankung, die eine weitgehende Abrundung und Ergänzung des seinerzeit geschilderten pathologisch-anatomischen Bildes geben. Es ist nicht meine Absicht, an dieser Stelle eine protokollarische Schilderung sämtlicher Untersuchungsbefunde zu geben, sondern lediglich einige typische Beobachtungen herauszuheben, die geeignet sind, die Diskussion um die sich ergebenden Fragen der speziellen und allgemeinen Pathologie zu fördern.

Trotz des weiteren gehäuften Auftretens der Krankheit an der Front und in der Heimat, bei Soldaten und Zivilisten und trotz zahlreicher vorwiegend klinischer Arbeiten sind nennenswerte Fortschritte über ihre Ätiologie und Pathogenese nicht gemacht worden. Daß es sich um eine kontagiöse Erkrankung handelt, die von Mensch zu Mensch übertragen wird und bei der Zwischenwirte keine Rolle spielen, dürfte sicher sein. Anhaltspunkte dafür, daß eine Leptospireninfektion vorliegt, haben sich weder züchterisch noch färberisch noch serologisch ergeben; dagegen gewinnt die Annahme einer Virusätiologie insbesondere durch die Untersuchungen von *Siede* immer mehr an Wahrscheinlichkeit. Eine Intoxikation vom Darm aus im Sinne der Anschauungen *Eppingers* zur Frage des Icterus catarrhalis ist mit der raschen Ausbreitung über verschiedene Teile Mitteleuropas nicht in Einklang zu bringen. Ob die Empfänglichkeit für den Infekt durch vorangehende und bestehende Ernährungsstörungen, Mangelernährung und körperliche Überanstrengungen begünstigt wird, ist vorerst unklar und durch pathologisch-anatomische Befunde nicht zu klären. Das gleiche gilt für die Beziehungen der gehäuft (epidemisch) auftretende Fälle zu sporadischen Fällen von Icterus catarrhalis. Es ist meines Erachtens immer noch ganz unentschieden, ob die vereinzelt auftretenden Fälle von Icterus simplex überhaupt ätiologisch einheitlich sind, ob das gleichartige klinische Symptomenbild solcher Fälle stets einem gleichartigen pathologisch-anatomischen Leberbefund entspricht

und ob die vereinzelt Fälle dieselbe Ursache besitzen wie die gehäuft auftretenden. Es ist, glaube ich, zunächst auch noch verfrüht, *generell* dem klinischen Krankheitsbild des Icterus catarrhalis als pathologisch-anatomisches Substrat eine Hepatitis serosa im Sinne der wichtigen experimentellen Untersuchungen *Eppingers* zu unterstellen. Ein neuer Gesichtspunkt ist in die Diskussion über den Icterus epidemicus durch die Annahme *Hollers* gebracht worden, wonach der Icterus erst als Komplikation auf der Grundlage einer Retikuloendotheliose entsteht, welche *Holler* — mit Lymphdrüsenanschwellung, Leber- und Milztumor sowie Blutmonocytose einhergehend — als ein besonderes Krankheitsbild in der letzten Zeit gehäuft auftreten sah. Diese bemerkenswerte Ansicht rührt auch an die Kompetenz des pathologischen Anatomen.

Über die morphologischen Veränderungen der Leber und der anderen inneren Organe bei der zur Zeit beobachteten Krankheitswelle von kontagiöser Gelbsucht liegen seit meiner Mitteilung ausführliche Arbeiten bisher noch nicht vor. *Benecke*, der in Griechenland und auf dem Balkan eine Reihe von einschlägigen Fällen autopsisch untersucht hat, berichtete über seine Erfahrungen auf einer Kriegstagung und bestätigte im wesentlichen die von mir mitgeteilten objektiven Befunde. Eine Zuordnung der Veränderungen zum Formenkreis der „serösen“ Hepatitis lehnt er allerdings ab. In seinem Material traten Exsudationen zurück gegenüber Parenchymschädigungen in den zentralen Läppchenabschnitten, die in schweren zum Tode führenden Fällen auch die übrigen Läppchenteile unter dem Bilde der akuten Leberatrophie zerstört haben. Im Zwischengewebe der *Glissonschen* Scheide wurden von ihm stets ausgedehnte interstitielle Infiltrate beobachtet, während entzündliche Veränderungen an Gallenwegen und Gallenblase nicht festgestellt wurden; dagegen bestanden wie in den eigenen Beobachtungen regelmäßig erhebliche Schwellungen der portalen Lymphknoten und der Milz sowie disseminierte kleinste Nekrosen in der quergestreiften Muskulatur. Ausgang der Leberschädigungen bei schweren Fällen in grobknotige Hyperplasie wurde nach relativ kurzer Zeit beobachtet, während leichte Fälle zur Entwicklung zentraler Narben führen können. *Büchner* berichtete bei der gleichen Gelegenheit über Untersuchungen an Leberpunktaten aus dem Krankengut der Frankfurter Medizinischen Klinik, wobei gleichfalls erhebliche Leberzellschädigungen bis zu weitgehenden Nekrosen neben Capillarveränderungen festgestellt wurden. *Gutzeit* hat gleichfalls Untersuchungen an Leberpunktaten durch *Vögt* veranlaßt und dabei Parenchymschäden und interstitielle Veränderungen im Sinne einer Capillaritis festgestellt. Nach *Kämmerer* hat *Borst* in 2 zur Autopsie gekommenen Fällen nicht das Bild der serösen Hepatitis, sondern vorwiegend interstitielle entzündliche Veränderungen gefunden.

So stimmen die bisherigen Untersuchungen darin überein, daß dem Icterus contagiosus (epidemicus) eine *Leberschädigung* zugrunde liegt,

die mit degenerativer Veränderung am Parenchym und „entzündlichen“ Veränderungen am Zwischengewebe einhergeht und die, wenn auch selten im Verhältnis zur Häufigkeit der Erkrankung zu einem völligen Zusammenbruch der Leber nach Art einer akuten Leberatrophie führen kann. Cholangitische Prozesse werden stets vermißt, auch ein Katarrh der *Vaterschen* Papille mit Schleimpfropfbildung besteht nicht. Bezüglich des Weges auf dem die Leberschädigung entstehen kann und des Beitrages der morphologischen Untersuchung zu dieser Frage sei auf meine erste Mitteilung verwiesen, der ich darüber nichts hinzuzufügen habe.

Die weitere eingehende Beschäftigung mit den histologisch nachweisbaren Veränderungen in der Leber hat an dem alten und dem neuen Material zu einer Reihe von Befunden geführt, die über das bisher Beschriebene hinaus das Bild der leichten und schweren Fälle nach verschiedener Richtung abrunden und erneut die Frage nach einer etwaigen Besonderheit der festgestellten Veränderungen aufwerfen. Dazu kommen noch Beobachtungen an Rezidiven, tödlichen Endzuständen und geheilten Fällen, die nicht nur für die Charakterisierung des Krankheitsbildes, sondern für die Leberpathologie überhaupt von Interesse sein dürften. Wenn sich auch die vorliegende Arbeit ausschließlich mit den *frischen Leberveränderungen* beschäftigt, so sei bezüglich der Veränderungen an anderen Organen in aller Kürze doch wenigstens folgendes festgestellt:

Am Herzmuskel habe ich Veränderungen weder in Form von Myolyse noch interstitiellen Infiltraten gefunden; allenfalls besteht ein leichtes Ödem. Die Milz ist stets leicht, mitunter stärker vergrößert. Auf der Schnittfläche ist sie grau-violett-rot, mit zellreicher Pulpa, geschwollenen Retikulumzellen und verquollenen Fibrillen in den Follikeln, aber ohne nennenswerte Phagocytose roter Blutkörperchen und ohne nennenswerte Mengen von Hämosiderin. Die Lymphknoten an der Leberpforte sind regelmäßig, meist sogar beträchtlich vergrößert, grau bis graurot, ohne Nekrosen, im Zustand des Sinuskatarrhs und der Retothelhyperplasie. In einigen Fällen wurden Gallenfarbstoff und feinkörniges Fett in den Retikulumzellen gefunden. Die Gallenblasenwand ist regelmäßig ödematös und etwas verdickt. Die Galle dunkel und zäh. In den schweren tödlichen Fällen ist der Gallenblaseninhalte ganz eingedickt und mitunter farblos schleimig. In der Schleimhaut besteht makroskopisch Ödem und Farbstoffresorption, gelegentlich mit Plasmazellen und Lymphocyten im Stroma. Meist ist ein deutliches Ödem der Serosa und Subserosa nachweisbar, das auch das ganze Bindegewebe im Ligamentum hepatoduodenale in Mitleidenschaft ziehen kann. Die Lymphknoten am Pankreaskopf sind gleichfalls vergrößert und weich. Diese Veränderungen sind fraglos resorptiv bedingt und die Folge der Verarbeitung des auf dem Lymphwege aus der Leber abströmenden abbaubedürftigen Materials. Im Duodenum gelegentlich etwas Schleim und abgestoßene Epithelien

aber ohne zellige Infiltrate. In 7 Fällen wo die Muskulatur untersucht werden konnte, wurden im Zwerchfell, in der Bauch- und Wadenmuskulatur die früher von mir beschriebenen und auch von *Benecke* gefundenen miliaren Nekrosen und scholligen Zerfallsherde bestätigt. An der Niere ließ sich außer trüber Schwellung des Epithels und Eiweißausscheidung nichts Besonderes feststellen.

Eine Gruppierung der an den Lebern festzustellenden Veränderungen nach ihrer Dauer oder ihrer Intensität ist sehr schwierig. Das Bild wechselt außerordentlich auch in frischen Fällen, bei denen der Ikterus erst einige Tage besteht. Keineswegs ist die Gelbsucht ohne weiteres als ein Gradmesser der bestehenden Leberzellveränderungen anzusprechen oder ihr Auftreten mit dem Beginn der Leberschädigungen identisch. In Fällen mit länger bestehendem Ikterus sind neben älteren Veränderungen gelegentlich frische Prozesse nachzuweisen, die auf einen schubweisen Verlauf der Erkrankung hindeuten. Dazu kommen noch Rezidive nach einen längeren Interwall, bei denen im anatomischen Bild sklerosierende Umbauprozesse mit frischen Schädigungen vergesellschaftet sind. Jeder einzelne Fall hat so seine Besonderheiten und benötigte an sich eine gesonderte Beschreibung. Wenn ich trotzdem aus meinem Material nur einige besonders typische Fälle herausgreife, so geschieht das einmal der gebotenen Kürze wegen und um Wiederholungen zu vermeiden, sodann aber um gerade diejenigen Befunde zu unterstreichen, welche von allgemeineren Gesichtspunkten aus von besonderer Bedeutung sein können.

Ich erwähne zunächst einige Fälle mit frischen Veränderungen, die an einer anderen Krankheit oder Verletzung gestorben sind

Fall 1. S.-Nr. 639/43. Zertrümmerung des linken Gesichtsschädels und beider Stirnhirnlappen durch Bombensplitter. Hirnswellung. Tod 3 Tage nach der Verletzung im Anschluß an die Operation. Ikterus seit 4 Tagen. Leber 1800 g, 30:20:10 cm, teigig und feucht, von braungelber Farbe mit fleckiger Hyperämie und zahlreichen besonders großen blassen Kapselflecken. Läppchenstruktur erkennbar. Parenchym vorquellend, trüb. Vereinzelte Blutungen in der Leberkapsel. Erhebliche Vergrößerung der weichen grauroten Lymphknoten an der Leberpforte. Leichtes Ödem der Gallenblasenwand. Vergrößerte weiche Milz, 290 g. Trübe, leicht vergrößerte Nieren; trockene Muskulatur. Lungenödem mit Blutungen.

Im histologischen Bild ist die Läppchenstruktur deutlich. Die Capillaren und Lebervenen sind blutreich, besonders in den zentralen Abschnitten leicht erweitert. Die roten Blutkörperchen sind meist dicht gelagert. Leukocyten fehlen fast ganz. Die Capillarwände und ihre Zellen sind geschwollen. Das Protoplasma der Sternzellen erscheint vielfach feinvakuolär. Einige Zellen sind in Ablösung und Abrundung begriffen. Die Capillarwände liegen den Leberzellbalken in der Hauptsache dicht an, nur in den zentralen Teilen sind vereinzelt feine Spalten mit feinvolkigem Inhalt nachweisbar. Die Leberzellbalken sind in den peripheren Teilen unauffällig, in den zentralen leicht aufgelockert. Ihre Zellen sind etwas vergrößert, ohne Vakuolen mit trübem ganz fein gekörnten Protoplasma. Keine Zellnekrosen oder Atrophien. Auffallend ist der Unterschied der Kerngröße und des Chromatingehaltes (Abb. 1). Vor allem in den zentralen Partien der Acini sind auffallend viel hyperchromatische

Kerne, ganz vereinzelt auch zweikernige Leberzellen vorhanden. Die Zellen um die Zentralvenen herum sind häufig aber nicht durchgehend stärker mit Eosin färbbar und ganz oder teilweise, dann besonders in den Randpartien, auffallend gleichmäßig homogen. Mitunter hebt sich ein heller gefärbter hyaliner Randsaum von dem dunkleren feingekörnten Zellkörper ab. In einigen Leberzellen feine Gallekörnchen. Das Gewebe der *Glissonschen* Scheide etwas aufgelockert mit breiten, flüssigkeitsgefüllten Saftspalten und vergrößerten histiocytären und monocytären Zellelementen. Keine Granulocyten. Intrahepatische Gallenwege unauffällig.

Ein weiterer leichter Frühfall (Fall 2, Ikterus seit 3 Tagen, Sekt.-Nr. 536/41) zeigt im wesentlichen dasselbe Bild. Veränderungen finden sich auch hier vorwiegend

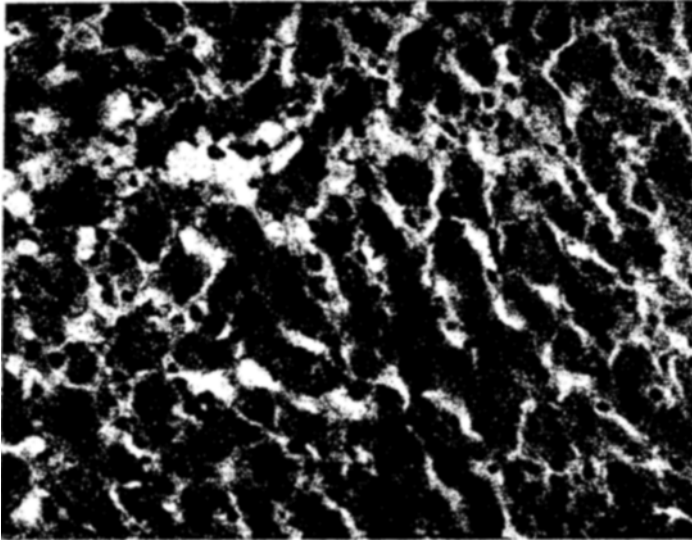


Abb. 1. Fall 1 S.-Nr. 639/42. Dauer der Gelbsucht 3 Tage. Grenze von mittlerem und zentralem Läppchenabschnitt. Leichte Auflockerung des Balkengefüges, ausgesprochene Kernunruhe. Vereinzelt aus dem Verband gelöste Leberzellen mit pyknotischem Kern.

in den zentralen Abschnitten der Läppchen. Die Auflockerung der Capillarwände in diesen Teilen ist sehr deutlich. Die Endothelien sind beträchtlich geschwellt, von Vakuolen durchsetzt und auch vermehrt. In den Capillaren freie Monocyten. Die Capillarwände sind undeutlich von den Leberzellen abzugrenzen. Gelegentlich sind sie leicht abgehoben (Abb. 2). Die Leberzellen sind groß, aber sehr ungleich, besonders im Zentrum, wo auch eine Auflockerung der Leberzellbalken bis zur Dissociation besteht (Abb. 3). In den zentralen Läppchenabschnitten der dissociierten Leberzellbalken fallen häufig Zellen auf, die mit Eosin stärker als die übrigen angefärbt werden und ein ganz oder teilweise homogenes Protoplasma besitzen. Sie sind undurchsichtig und gelegentlich von feinen Fettstäubchen besetzt. Derartig veränderte Zellen liegen meist einzeln mitten zwischen dunkleren granulierten oder fein vakuolären Zellen, selten in kleinen Gruppen zusammen. Größere entsprechend veränderte Balkenverbände sind nicht zu beobachten.

Derartig veränderte Zellen sind dabei meist aus ihren Verbindungen herausgelöst und neigen mitunter zur Abrundung. Gerade in solchen Zellen sind die Kerne sehr dicht und klein, in den anderen Leberzellen dagegen groß und oft hyperchro-

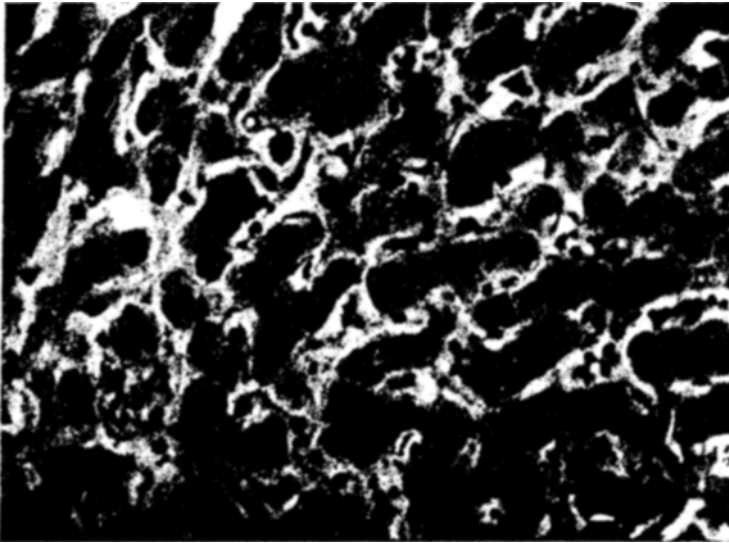


Abb. 2. Sekt. 303/42. Leichte Auflockerung der Capillarwand. Mobilisierung der Gefäßwandzellen. Beginnende Dissociation der Leberzellbalken. Vereinzelte aus dem Verband herausgelöste degenerierende und untergehende Leberzellen.

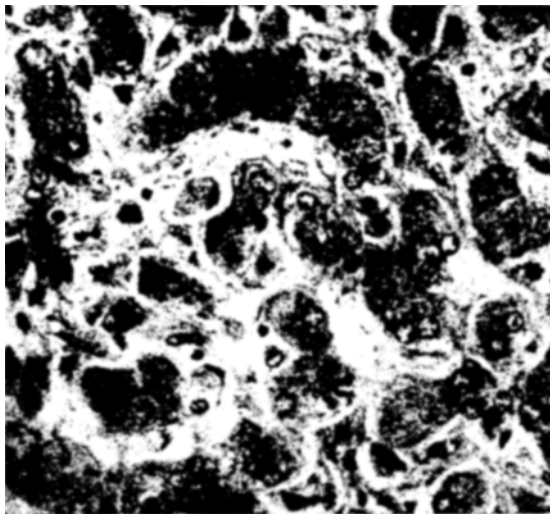


Abb. 3. Sekt. 536/41. Dauer der Gelbsucht 3 Tage. Stärkeres Ödem in den zentralen Läppchenabschnitten mit beginnender Dissociation der Leberzellbalken; Herauslösung und Untergang von Leberzellen.

matisch. Bei näherer Untersuchung finden sich auch vereinzelte kernlose Leberzellen, die als runde homogene sich lebhaft anfärbende Schollen erscheinen, besonders in nächster Nähe der Zentralvene. Die Füllung der Capillaren ist sehr

ungleichmäßig. Strecken mit dicht gelagerten verklumpten und schlecht färbbaren Blutkörperchen wechseln mit leeren Capillarbezirken oder solchen mit feinkörnigem plasmatischem Inhalt ab. Die Leberzellen in der Peripherie sind kaum verändert. Im *Glissonschen* Gewebe leichtes Ödem und Zellmobilisierung. Keine Gallenthromben, aber vermehrte Gallekörnchen in zahlreichen Leberzellen.

Besonders eindrucksvolle Befunde von aufklärender Bedeutung, die wie ich glaube, das Wesen des ganzen Prozesses gut charakterisieren, vermittelt die eingehende Untersuchung von zwei Lebern, die bei schwererem klinischen Krankheitsbild dem 5. und 7. Tag nach Beginn der Gelbsucht

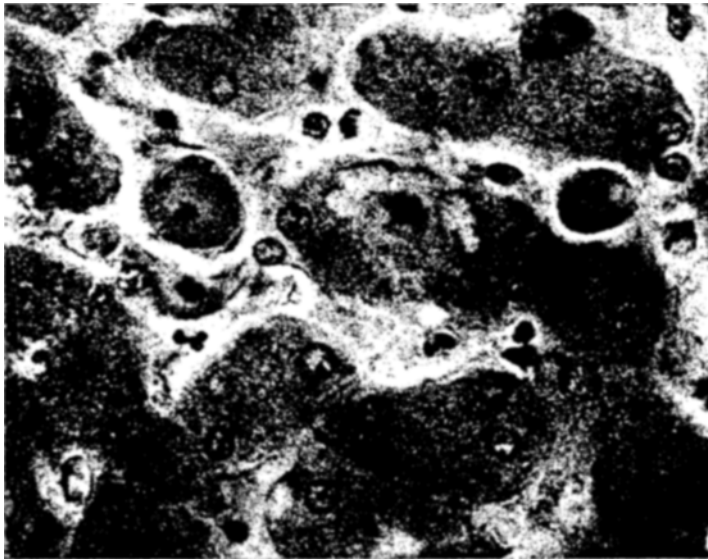


Abb. 4. Sekt. 397/42. Ikterus seit 5 Tagen. Umbildung von Leberzellen in hyaline runde Schollen mit untergehenden Kernen. Mobilisierung der Capillarendothelien.

entsprachen und an Pneumonie bzw. Hirnverletzung starben. Sie seien daher ausführlicher wiedergegeben.

Fall 3. Sekt.-Nr. 397/42. Ikterus seit 5 Tagen, Tod an Meningitis nach Hirnverletzung. Leber 1850 g, groß, gelblich-rot, mit deutlichen Läppchen und dunkleren schmutzig-rotgrünen Zentren. Fleckige Hyperämie auf Kapsel und Schnittfläche. Starke weiche Schwellung der dunkelroten portalen Lymphknoten. Im mikroskopischen Präparat ist die Läppchenabgrenzung überall deutlich. Balken verlaufen in der Peripherie regelrecht, in den inneren und zentralen Abschnitten aber stark aufgelockert und ungeordnet. Während die Leberzellen in der Peripherie außer gelegentlicher Mehrkernigkeit und dunklem Protoplasma nichts Besonderes zeigen, sind sie in den inneren und zentralen Teilen sehr unregelmäßig groß und oft erheblich verändert. Am auffallendsten ist eine Entartung der Zellen, die zu einer starken Eosinophilie des Protoplasmas mit Trübung und Homogenisierung der Struktur führt. Diese Veränderung kann die Zelle ganz oder nur teilweise betreffen, offenbar beginnt sie am Rande. In der Regel geht sie mit einer erheblichen Kernveränderung einher, die am besten als Pyknose charakterisiert ist (Abb. 4).

Aber auch karyorrhektische Veränderungen kommen vor. Die so entarteten Zellen verfallen wohl durchweg der Nekrose. Dabei runden sie sich vielfach einzeln oder in kleinen Gruppen zu homogenen Schollen ab, in denen der Kern oft von einem hellen Hof umgeben als schattenartiges stark verkleinertes Gebilde zu sehen ist (Abb. 4, 5, 7). Schließlich zerfallen sie zu einem mit Eosin leicht anfärbbaren krümeligen und fettigem Detritus, der die Körbe des Gittergerüsts ausfüllen kann. Zum Teil werden aber die degenerierenden Zellen als ganze oder in großen Bruchstücken von den *Kupfferschen* Sternzellen phagocytiert und weiter verdaut. Man sieht sie dann in einer mir wenigstens bisher nicht bekannten Weise als große, runde homogene Gebilde vom Protoplasma der *Kupfferschen* Sternzellen umflossen, wobei deren Kern als langgestreckte Sichel am Rande liegt (Abb. 4, 5). Auch in den pericapillären

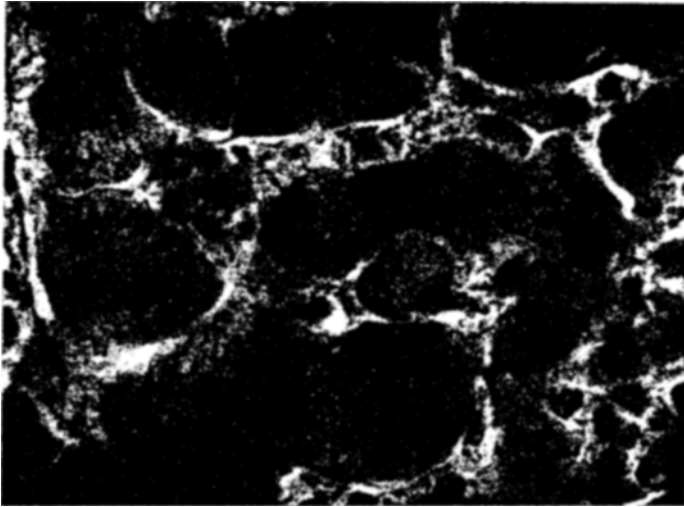


Abb. 5. Sekt. 397/42. Hyaline Scholle aus einer degenerierten Leberzelle entstanden im *Disseschen* Raum. Vermehrung der Retothelien.

Spalten, die besonders in den zentralen Partien eindeutig erweitert sind, sind neben feinen Niederschlagsbildungen homogene, vielfach rundliche und ovale eosinophile und gallig gefärbte Leberzellbröckel nachzuweisen. Durch den Untergang und die Herauslösung geschädigter Leberzellen wird der Balkenverband gelockert und gelichtet, so daß in den innersten Läppchenteilen kleine oft zusammenfließende entparenchymatisierte Bezirke entstehen, innerhalb deren aber stets noch erhaltene, wenn auch öfters geschädigte und stärker pigmentierte Zellen liegen. An der Grenze der Untergangszone sind vergrößerte, von feinen und groben Vakuolen durchsetzte Leberzellen zu finden, die größtenteils Fettropfen enthalten (Abb. 6). Aber es kommen auch, wenn auch seltener, fettfreie Vakuolen vor. Mitosen in allen Phasen sind reichlich vorhanden, sowohl inmitten des geschädigten Läppchenbezirke, wie in den weniger geschädigten Randteilen; auch mehrkernige Leberzellen sind häufig. Überhaupt besteht das, was man am besten als Kernruhe bezeichnen kann. Das mesenchymale Gerüst ist besonders in den inneren Teilen aufgelockert, seine Fibrillen ausweislich Silberfärbungen mitunter kolbig aufgetrieben und von den Leberzellen abgehoben. Die Endothelien sind vermehrt und vergrößert, vielfach stark geschwollen. Monocyten sind reichlich vorhanden. Die Capillarwände erscheinen im H.E.-Schnitt stark verwaschen. Phagocytose von Leberzelltrümmern

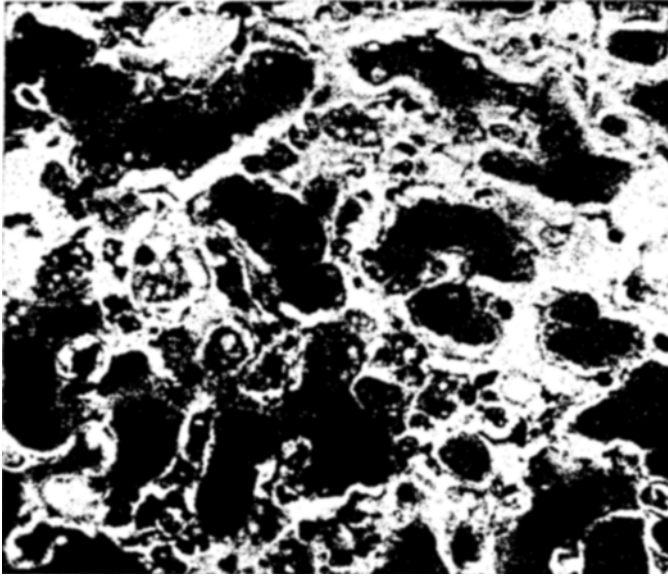


Abb. 6. Sekt. 271/515. Dauer des Ikterus etwa 14 Tage. Läppchenzentrum: starke Auflockerung der Leberzellbalken. Dunkle (eosinophile) Zellen und vakuoläre zum Teil verfettete Zellen. Starke Erweiterung der capillären Spalträume; Mobilisierung der Endothelien.

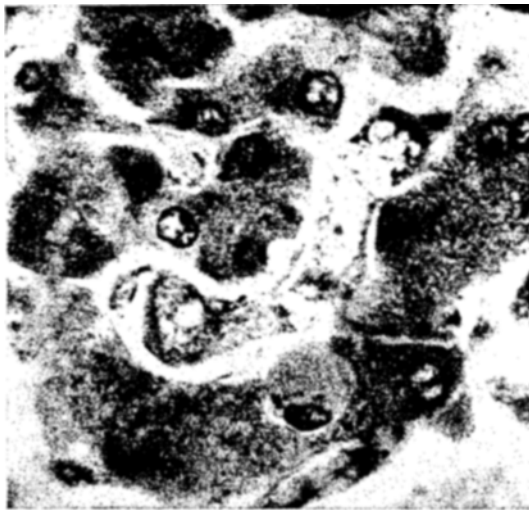


Abb. 7. Sekt. 397/42. Abrundung einer eosinophilen aus dem Leberverband ausscheidenden Leberzelle. Starke Schwellung einer Kupfferschen Sternzelle mit zahlreichen Resorptionsvakuolen.

und größeren Schollen ist reichlich festzustellen. Die Capillarlichtungen in den Läppchenzentren sind zumeist etwas erweitert, stark aber ungleichmäßig gefüllt.

Die roten Blutkörperchen schlecht voneinander abgrenzbar, oft auch mit Eosin schlecht färbbar, während ihre Anfärbung nach *Masson* besser gelingt. Es finden sich aber auch Capillarstrecken mit weiter Lichtung, die lediglich Plasmagerinnsel enthalten. Auch die Zentralvenen sind weit; ihre Wandelemente sind stark verquollen, ihr Endothel ist locker; ihre Lichtung reich an roten Blutkörperchen. In den peripheren Capillargebieten ist die Hyperämie nicht so stark, die Blutkörperchen liegen auch lockerer, auch hier aber vielfach zellfreie Plasmastraßen. Das periportale Gewebe ist stark aufgelockert und etwas verbreitert. Seine Zellen sind deutlich vermehrt. In den Histiocyten etwas Fett und galliges Pigment. Vereinzelte Leukocyten und Plasmazellen kommen vor. An den epithelführenden Gallenwegen nichts

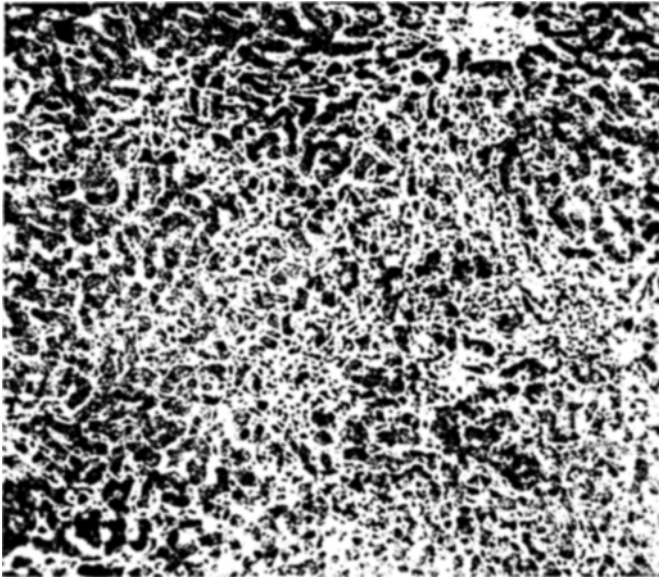


Abb. 8. Sekt. 240/42. Mehrere herdförmige Degenerationsbezirke zerstreut in den zentralen Läppchenabschnitten. Herdförmige Vermehrung der Retothelien.

Auffallendes. In zahlreichen Leberzellen reichlich Galletröpfchen. Im Gallenröhrchen gelegentlich dunkelgrüne Gallezylinder, vor allem auch in den peripheren Balkenteilen.

Ist in diesem Fall, wie in ähnlichen, das Zentrum der Leberläppchen der bevorzugte Sitz der Schädigungen, so zeigt eine andere Beobachtung bei grundsätzlich gleicher Art der Veränderung diese in mehr unregelmäßiger Verteilung.

Fall 4. Sekt.-Nr. 240/42. Tod an Pneumonie. Es fallen in der Leber schon bei schwacher Vergrößerung fleckige Bezirke auf, in denen die Leberzellen, wie die eingehende Untersuchung zeigt, in kleinen Gruppen (Abb. 8) und einzelnen Zell-exemplaren zumeist unter dem Bilde der Homogenisierung und des scholligen Zerfalls mit den Zeichen des Kernschwundes zugrunde gehen, um als Ganze oder in Bruchstücken von Retothelien, die vermehrt sind, aufgenommen und verarbeitet zu werden. Dabei finden sich Degenerationserscheinungen der Zellen an Plasma und Kern in verschiedenen Stadien bis zur Nekrose und Zerfall (Abb. 9, 10). In

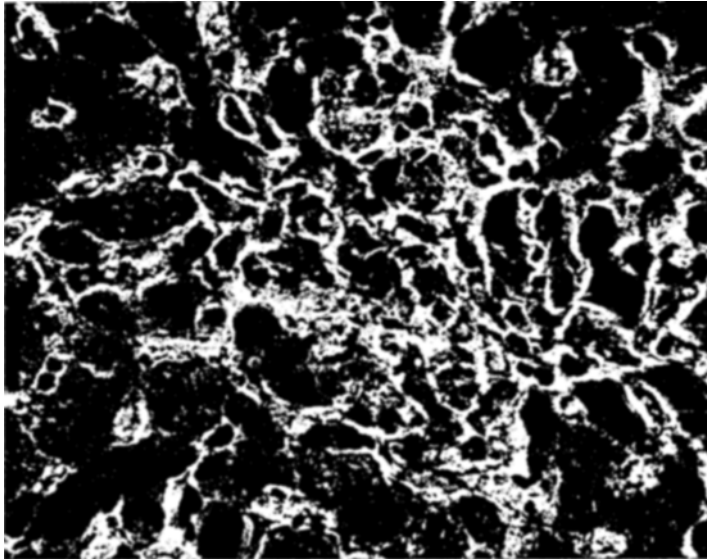


Abb. 9. Sekt. 240/42. Gruppe untergehender Leberzellen, die größtenteils in homogene Schollen zerfallen. Mobilisierung und Phagocytose in Retothelien.

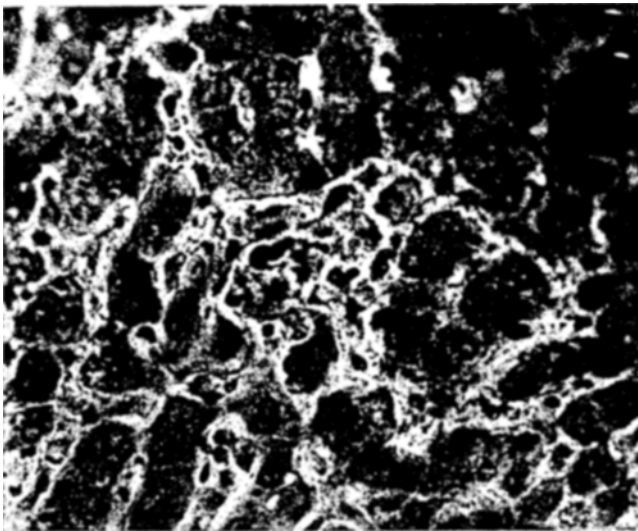


Abb. 10. Sekt. 240/42. Ähnlicher Zerfallsherd wie in Abb. 9. Zerfall von Leberzellen in hyaline Schollen. Vermehrung der Retothelien. Vereinzelte mehrkernige Leberzellen.

den erhalten gebliebenen Leberzellen der Nachbarschaft *zahlreiche Mitosen*. Außerdem besteht eine Schwellung, Vermehrung und Ablösung der Retothelien, Auflockerung des Capillargefüges, ungleichmäßige Blutverteilung, Erweiterung der

Dissescen Räume mit verschiedenartigem Inhalt, Anhäufung von Gallekörnern in Leberzellen, Infiltrate im *Glissonschen* Gewebe. Vielfach kommt es im Bereich der Degenerationsbezirke zur Entwicklung eigenartiger runder hyaliner Körperchen, die zum Teil noch am Ort der aus dem Balkenverband ausgetretenen Leberzellen liegen, zum Teil aber frei im *Dissescen* Raum oder phagocytiert in Sternzellen gefunden werden. Der Nachweis von Kernresten sichert einwandfrei die Herkunft dieser hyalinen Körperchen aus untergehenden Leberzellen.

Wir werden in der Annahme wohl nicht fehlgehen, daß die bisher beschriebenen Veränderungen, die durchweg von Fällen stammen, die

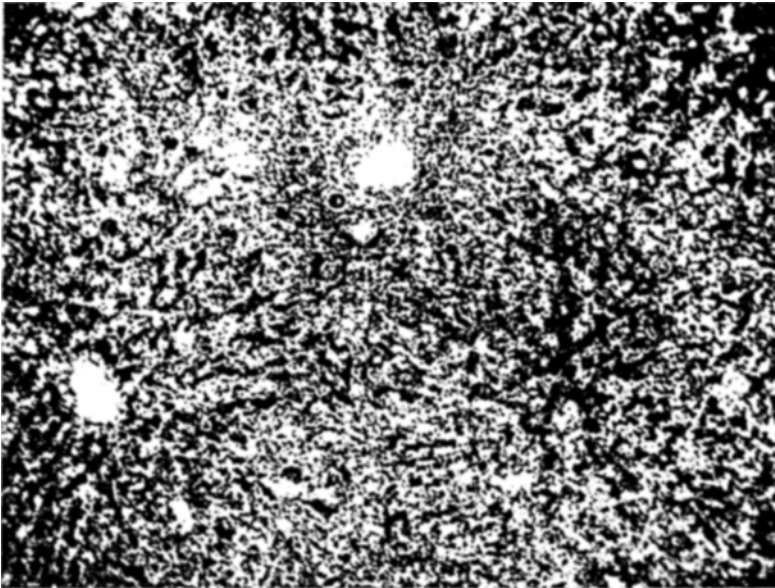


Abb. 11. Sekt. 541/42. Tod 8 Tage nach Beginn des Ikterus im Leberkoma. Eigenartiger Zusammenbruch der Leber. Reste erhaltener Leberzellbalken an den Lebervenen. Trümmerfelder in den mittleren und peripheren Läppchenabschnitten. Infiltration im periportalen Gewebe.

nicht dem Leberleiden erlegen sind, im wesentlichen das regelmäßige anatomische Substrat für leichte und mittelschwere Fälle von Ikterus epidemicus im Anfang und auf der Höhe der Erkrankung darstellen. Sie entsprechen dem 1.—10. Tage nach Beginn der Gelbsucht. Von schwereren Fällen, die zum völligen Zusammenbruch der Leberfunktion in den ersten Tagen nach Beginn des Ikterus im Leberkoma zu Tode kommen, sind sie nur gradweise unterschieden. Ich führe davon zwei charakteristische Beispiele an.

Fall 5. Sekt.-Nr. 541. Tod 8 Tage nach Beginn des Ikterus im Leberkoma. Leber kleiner als gewöhnlich (1400 g). Kapsel glatt, dunkelrot und braun gefleckt. Schnittfläche braun-grünlich mit deutlicher Zeichnung. Läppchenzentren dunkel grün-rot und eingesunken. Periphere Läppchenteile heller gelbbraun. Starke Lymphknotenschwellung an der Leberpforte. In der Gallenblase wenig zähe

dunkelgrüne Galle. Gallenblasenwand feucht und dick. Der mikroskopische Erhaltungszustand ist gut. Läppchenstruktur überall weitgehend aufgehoben. Leberzellbalken im ganzen Läppchenbereich, in den zentralen Teilen stärker als in der Peripherie völlig dissociiert (Abb. 11). Leberzellen sehr unregelmäßig gelagert und unter den übrigen Zellelementen nicht immer leicht zu erkennen. Von den Leberzellbalken sind gelegentlich noch kurze zusammenhängende Stränge erhalten; größtenteils sind sie aber in einzelne Zellen und kleine Zellgruppen aufgelöst. Vielfach ist das Balkengefüge durch Lücken unterbrochen, an anderen Stellen erscheinen die Leberzellen wie ausgebrochen, aus dem Verband ausgesondert. Zellgestalt sehr unregelmäßig. Einzelzellen meistens rund; ausgesprochen eosinophil und

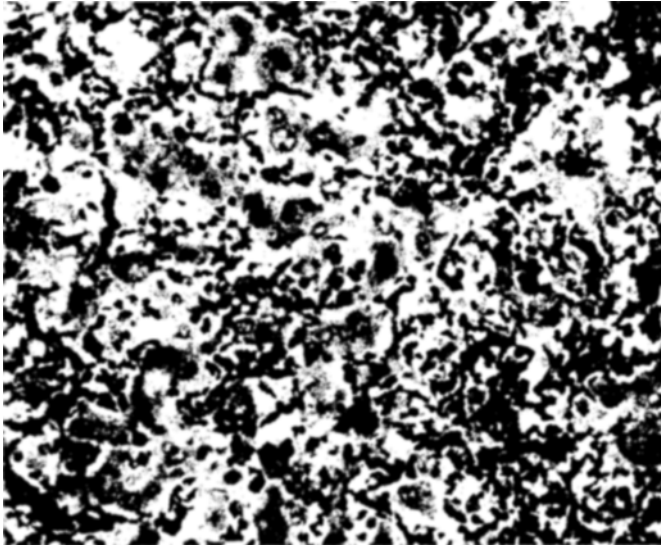


Abb. 12. Sekt. 541/42. Untergehende, größtenteils in Auflösung begriffene Leberzellverbände mit starker Hyperämie in den Capillaren und Eintritt von roten Blutkörperchen in die Disseschen Räume.

homogen (Abb. 12). Oft finden sich trübe homogene, große, runde Schollen von Überleberzellgröße zwischen den Capillaren, selten aber auch in ihnen. Die meisten erhaltenen Leberzellen sind verkleinert und grau-braun pigmentiert; ein Teil ist von Vakuolen durchsetzt, die aber nicht immer Fett enthalten. Massenhaft Mitosen in allen Stadien; auch mehrkernige Leberzellen kommen besonders in der Läppchenperipherie vor. Im Zentrum bestehen kleine und größere leberzellfreie Bezirke, die aber auch unregelmäßig an anderen Stellen verstreut sind. Zwischen den durcheinander gewürfelten und ganz unregelmäßig angeordneten, besser erhaltenen Leberzellen finden sich reichlich monocytäre Zellen mit Fett- und Gallekörnchen, daneben auch rote Blutkörperchen, Plasmazellen und kleine Lymphocyten. Die zwischen den Leberzellbalkenresten gelegenen Capillarräume sind sinusartig erweitert, ganz unregelmäßig gestaltet und mit roten Blutkörperchen vollgestopft, so daß fleckige hyperämische Bezirke das Lebergewebe durchsetzen und das Zellgefüge in Unordnung bringen (Abb. 13). Die Wände der Lebervenen sind stark verquollen. Im Bereich der fleckigen Capillarlähmungen besteht meist völliger

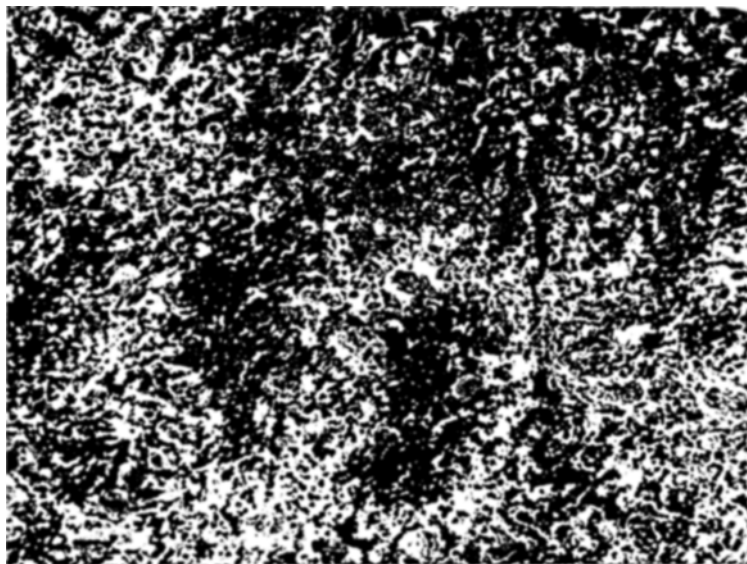


Abb. 13. Sekt. 541/42. Fleckige Hyperämie im Bereich weitgehendst in Auflösung befindlicher Leberzellverbände in den mittleren Läppchenabschnitten.

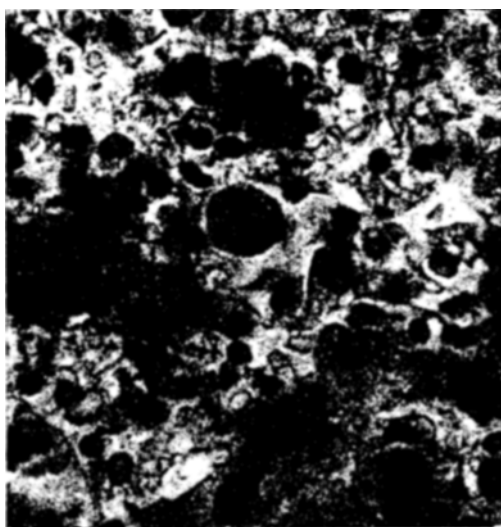


Abb. 14. Sekt. 541/42. Auflösung der Leberzellverbände in unregelmäßig sich abrundende, verkleinerte Leberzellen mit Bildung von hyalinen Körperchen. Starkes Ödem der Capillarwände. Mobilisierung der Retothelien.

Untergang der Leberzellen, von denen oft nur schollige Reste erkennbar sind. In den pericapillären unregelmäßig erweiterten Spalten homogene und fleckige Niederschläge, größere Schollen und hyaline Kugeln. Starke ungleichmäßige Vermehrung, Vergrößerung und Loslösung der Reticuloendothelien, in denen vielfach phagocytierte Leberzellreste nachgewiesen werden können (Abb. 14 und 15). Gitterfasergestützte im ganzen erhalten, Fibrillen aber unregelmäßig aufgetrieben, Gerüstmaschen verzogen. Im periportal Gewebe erhebliche Zellvermehrung, besonders aus Histocyten und Makrophagen, daneben aber auch Lymphocyten, Plasmazellen und eosinophile Leukocyten, die über das Bindegewebe hinaus auch zwischen die Leberzell-

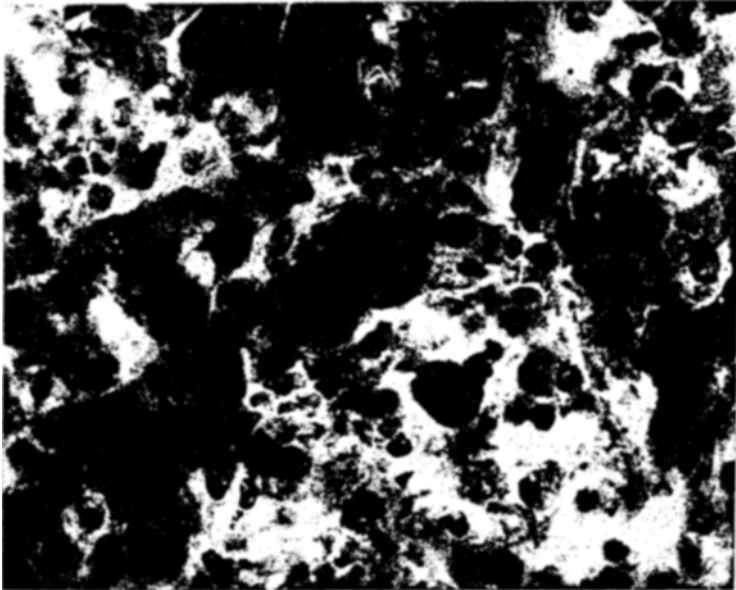


Abb. 15. Sekt. 541/42. Auflösung der Leberzellbalken durch Dissociation mit Schädigung der Zellmembran und Bildung hyaliner Körperchen.

balken der Läppchenperipherie vordringen. Gallencapillaren erhalten, nicht vermehrt, Zellen aber sehr dicht und ungleichmäßig, oft in Haufen liegend und anscheinend zwischen die Leberzellen eindringend. In Sternzellen aber auch in Leberzellen feine Fettröpfchen und Gallekörnchen. Im ganzen liegt ein sehr eigenartiger Befund vor, der nicht ohne weiteres dem üblichen Bilde der akuten Leberatrophie entspricht.

Einen ganz ähnlichen Befund konnte ich in Präparaten eines Falles, den Prof. *Randerath* obduziert und mir freundlicherweise zur Einsicht zur Verfügung gestellt hat, erheben.

Der letzte, der hier ausführlich wiedergegebenen Fälle betrifft eine Beobachtung, die als Typ für mehrere andere herausgestellt sei, weil sie die Beziehungen der Leberveränderungen beim Icterus epidemicus zur

akuten Leberatrophie in ein besonderes Licht rückt und auch zur morphologischen Pathologie dieser Veränderungen einen Beitrag liefert.

Fall 6. Sekt.-Nr. 664/42. Tod im Leberkoma 14 Tage nach Beginn des Ikterus, 3 Tage nach Beginn des Komas. Leichenöffnung 2 Stunden nach dem Tode. Allgemeiner Ikterus mittleren Grades. Punkt- und flächenförmige Blutungen auf den serösen Häuten, insbesondere dem Epikard und dem Endokard, den Pleurablättern, im Mediastinum, im Peritoneum, Netz und Gekröse. Rote Atrophie der Leber mit zahlreichen kleinen gelben Flecken; starke Schwellung und Hyperämie der periportalen Lymphknoten, leere Gallenwege. Eingedickte farblose Galle in der Gallenblase. Ikterus und Trübung der Nieren, Lungenödem mit Blutungen, leichtes Hirnödem. Tod etwa 14 Tage nach Beginn der Gelbsucht, 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung.

Leber. Verkleinert. Kapsel fein gerunzelt, von rotgelblicher Farbe. Ränder spitz. Überall durch die Kapsel hindurch schimmern hellgelbe, grieskorn- bis pfefferkorngroße Flecken, im allgemeinen von rundlicher Gestalt. Sie bestehen bei der näheren Untersuchung aus kompakten Gewebe, sind über die Schnittfläche etwas erhaben und von stumpfem Glanz. Nirgendwo Eiter oder Einschmelzungserscheinungen. Derartige Flecke finden sich auch auf der Schnittfläche in großer Zahl, ungleichmäßig über das im ganzen düster-rotbraune Lebergewebe zerstreut. Der linke Leberlappen ist besonders schlaff. Auf der Schnittfläche herrscht im allgemeinen eine gelblich-braunrote Farbe vor, wobei um die Zentralvenendurchschnitte der Farbton mehr heller ist und ins Gelbliche geht, in den peripheren Läppchenabschnitten dagegen ins Dunkelrote. So besitzt die Schnittfläche ein außerordentliches buntes Bild. Die mittleren und größeren Venenäste sind weit und leer; desgleichen die Pfortaderäste. Dieser makroskopische Leberbefund, der bei der Leichenöffnung 2 Stunden nach dem Tode erhoben werden konnte, war so ungewöhnlich, daß zunächst Zweifel über die Natur der Veränderungen bestanden. Insbesondere waren die zahllosen kleinen gelben Flecken mit ihrem stumpfen Glanz nicht mit Sicherheit zu beurteilen: Es mußte zunächst unklar bleiben, ob es sich um herdförmige kleine Nekrosen oder um Reste von Leberparenchym handelt. Bemerkenswert war ferner, daß die zwar verkleinerte aber schlaffe Leber auf dem Schnitt überall eine Läppchenstruktur erkennen ließ, wobei die peripheren Teile dunkler als die zentralen Läppchenabschnitte waren. Das Bild erinnerte etwas an eine unregelmäßige Stauungsleber. Um so überraschender war die Feststellung, daß nach 18 Stunden das unfixierte Restmaterial und diejenigen Stellen der für Sammlungszwecke konservierten Leber, die in den inneren Teilen der herausgeschnittenen Leberstücke gelegen waren, ihr ursprüngliches Aussehen weitgehendst geändert hatten. An Stelle jeder Zeichnung bestand jetzt eine völlig gleichmäßige braungelbe Beschaffenheit der Schnittfläche ohne irgendwelche Unterschiede bezüglich Blutfülle und Farbe. Nur die größeren gelblichen Flecken waren andeutungsweise noch zu erkennen. Im ganzen bestand jetzt ein Bild, das uns aus dem Sektionsaal als das der akuten bzw. subakuten, gleichmäßigen toxischen Leberdystrophie (gelbrotten Leberatrophie) bekannt ist. Es war von vornherein keine Frage, daß es sich um ein rapides postmortales Fortschreiten autolytischer Vorgänge handeln mußte, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, sich nicht nur auf einen völligen Zerfall der Leberzellen zu einem oft formlosen Detritus erstreckten, sondern auch eine restlose Hämolyse der roten Blutkörperchen mit völliger Aufhebung ihrer Färbbarkeit herbeigeführt hatten. Dazu kommen noch Verstärkungen der Capillärwandabhebungen von den Leberzellbalken an dem autolysierenden Material, die jedenfalls bei diesem deutlicher sind als beim frisch fixierten, ferner Bildung von Fettseifen aus den reichlich vorhandenen Fetttropfen und völlige Auslaugungen der Kerne mit Ausschwemmung des Chromatins in das Protoplasma der Zellen.

Dem gegenüber weicht das Bild der sofort nach dem Tode fixierten Leberstücke erheblich nach verschiedenen Richtungen ab. Die gelben Flecken stellen sich als Reste von Leberzellbalken heraus, die in der Regel um ein Gefäß (Zentralvene) angeordnet sind und ausweislich Fettfärbungen mehr oder minder stark verfettet sind (Abb. 16). Gewöhnlich sind die dem Gefäß anliegenden Zellen dieser Inseln nur wenig beschädigt, öfters von Vakuolen durchsetzt, leicht verfettet und mitunter auch eosinophil. Herauslösung einzelner Zellen aus dem Verband und Umwandlung in hyaline Schollen kommt auch hier vor. Die peripheren Zellen solcher Inseln sind durchweg erheblich verfettet; die Fettvakuolen sehr reichlich

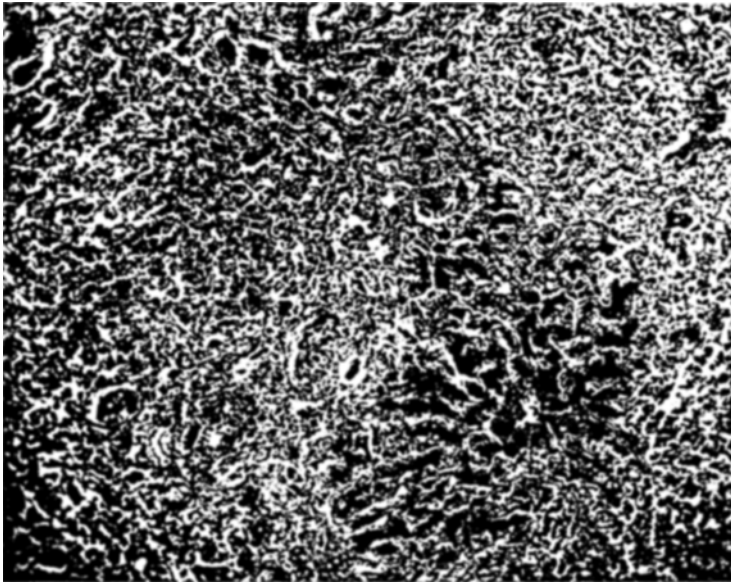


Abb. 16. Sekt. 664/42. Tod 8 Tage nach Beginn der Gelbsucht im Leberkoma. Reste von erhaltenen Leberzellbalken in der Nähe einer Zentralvene. Starke Verfettung auch in den noch erhaltenen Leberzellverbänden. Riesige wabige Zellkonglomerate aus verfetteten Leberzellen in den Maschen des Gitterfasergerüsts.

und groß. Auch in der Läppchenperipherie kommen große verfettete Leberzellinseln vor. Sie sind dadurch ausgezeichnet, daß die Zellen erheblich vergrößert und großblasig-schaumig erschienen, wobei der Kern vielfach pyknotisch und chromatinreich, das Protoplasma ausgesprochen vielkammerig, wabig ist. Wo solche Zellen noch im Leberbalkenverbände liegen, kommt es zur Entwicklung von eigenartigen auf den ersten Blick schwer zu deutenden Bildern, die dadurch entstehen, daß die Kerne benachbarter Zellen nach der Balkenmitte zu liegen und oft so dicht beisammen stehen, daß sie verschmolzen zu sein scheinen, während die Protoplasmen der Zellen eine einzige riesengroße, mehrkammerige Blase in Erscheinung treten lassen, die sich als vollgestopft mit Neutralfetten erweist (Abb. 17). Ganze zusammenhängende Teile der Leberzellbalken können in dieser Weise verändert sein, wobei auf Querschnitten mitten in dem Kranz zusammenhängender blasig umgewandelter Zellen an Stelle des Gallenröhrchen eingedickte Gallepröpfe in Erscheinung treten. Oft ist aber der zusammenhängende Verband der blasig ver-

fetteten Zellen gelockert, so daß die Zellen als deutliche von Vakuolen durchsetzte Einzelgebilde erscheinen, wobei sie vom Gitterfasergerüst abgehoben sind und frei in den Maschen des Balkengerüsts liegen. Sie zerfallen schließlich in einen fettig-krümeligen Detritus, der von histiocytären Zellen, die in die Balkenreste und Gerüstmaschen einwandern, aufgenommen wird (Abb. 18 und 19). Das Gitterfasergerüst der Bälkchen ist dabei gut erhalten, wenn auch die Fibrillen gequollen und verdickt erscheinen. Neben fast leeren Gerüstmaschen sieht man solche, die ausschließlich von Phagocyten vollgestopft sind, während in anderen Reste von blasigen und verfetteten Leberzellen, hyaline eosinrote Tropfen, große monocytäre Abraumzellen mit feintropfigen verfetteten Protoplasmen enthalten sind (Abb. 20). Die

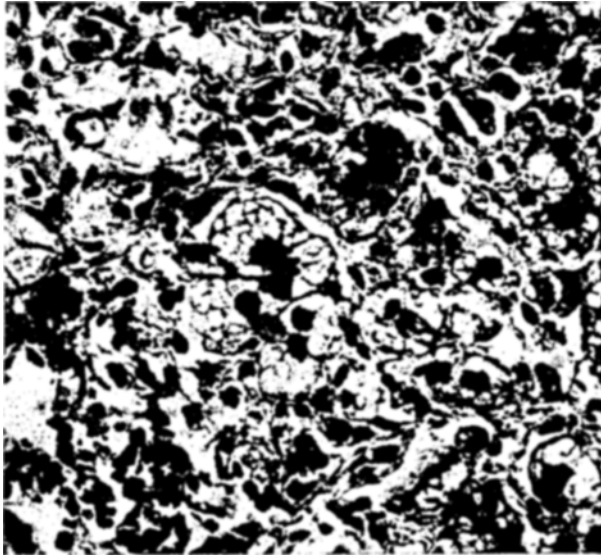


Abb. 17. Von dem gleichen Fall Sekt. 664/42. Verfettete wabige Leberzellen zum Teil in Zerfall begriffen.

sehr unregelmäßig gestalteten bald weiten, bald engen Capillaren sind strotzend gefüllt.

An vielen Stellen sind die beschriebenen Zerfallserscheinungen am Protoplasma der Leberzellen mit besonders auffallenden fleckigen Hyperämien vergesellschaftet, wobei auch rote Blutkörperchen in die untergehenden Balkenverbände eintreten können, während anderwärts gelegentlich Plasmastase mit zum Teil knorrig-fädigen Fibringerinnungen in den Capillaren und den pericapillären Spalten besteht. Die Gefäßwandzellen sind durchweg mobilisiert und in lebhafter Ablösung begriffen. Die pericapillären Spalten sind deutlich und verschiedenartig gefüllt. Das *Glisson*-sche Gewebe ist locker, stark durchblutet, von fett- und gallespeichernden Histiocyten durchsetzt. Reichlich Pseudotubuli mit und ohne Lichtung. Vereinzelte eosinophile Leukocyten und Lymphocyten kommen vor. Die Wände der Zentralvenen sind ausgesprochen verquollen, auch um Arterien und Pfortaderäste herum findet sich Ödem mit Faserquellung. Vor allem in der Läppchenperipherie findet man bei eingehender Untersuchung immer wieder noch erhaltene Bruchstücke von Leberzellbalken, gelegentlich mit Mitosen in den Zellen, die meist etwas kleiner

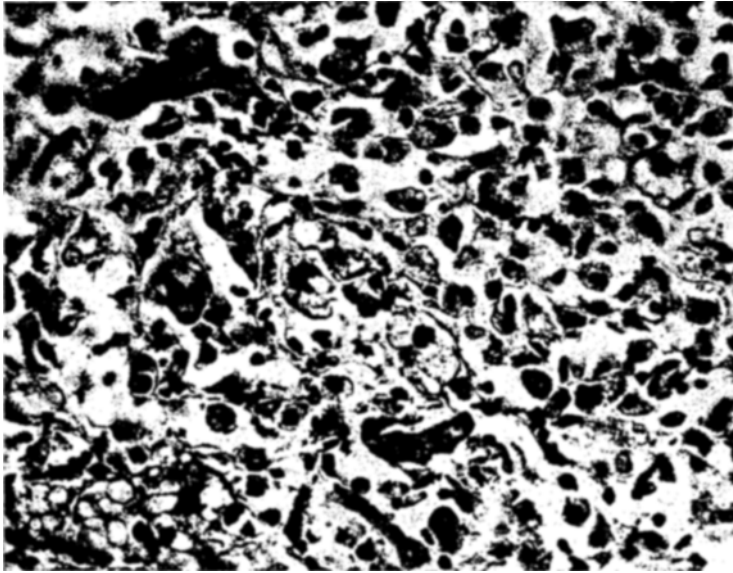


Abb. 18. Vom gleichen Fall Sekt. 664/42. Verfettete Leberzellen und monocytoide Speicherzellen in den Maschen des Gitterfasergerüsts an Stelle von Leberzellbalken.

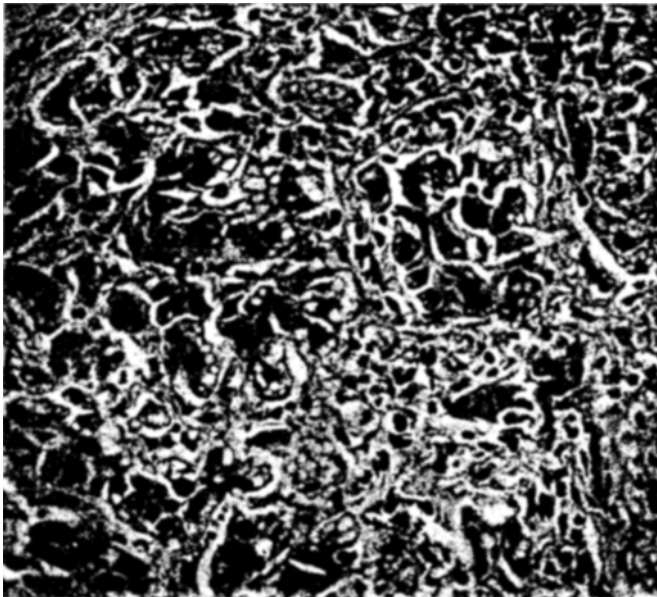


Abb. 19. Vom gleichen Fall Sekt. 664/42. Komplexe schwer geschädigter, stark verfetteter und dissociierter Leberzellen. Starke Einwanderung von Histiocyten.

als gewöhnlich sind und gelegentlich ausgefrante Ränder besitzen. Ein großer Teil der zugrunde gehenden Leberzellen und der in den Gerüstmaschen liegenden großen einkernigen Zellen sind diffus oder körnig gallig gefärbt. In zahlreichen erhaltenen Galleröhrchen eingedickte dunkelgrüne Gallenpfropfe. Gegenüber dem fast lebensfrisch fixiertem Material war an den später und schlecht fixierten Leberstückchen festzustellen, daß die verfetteten blasigen Zellen vor allem in den inneren Läppchenabschnitten völlig zerfallen waren, so daß ein nicht definierbarer Brei die erweiterten Gerüstschläuche erfüllte, sie an vielen Stellen auch völlig entleert erschienen, so daß nur das Gerüstwerk übrig geblieben war und wie ausgekämmt aussah. Aber auch die großen Leberzellen und die Zellverbände in der Läppchenperipherie waren

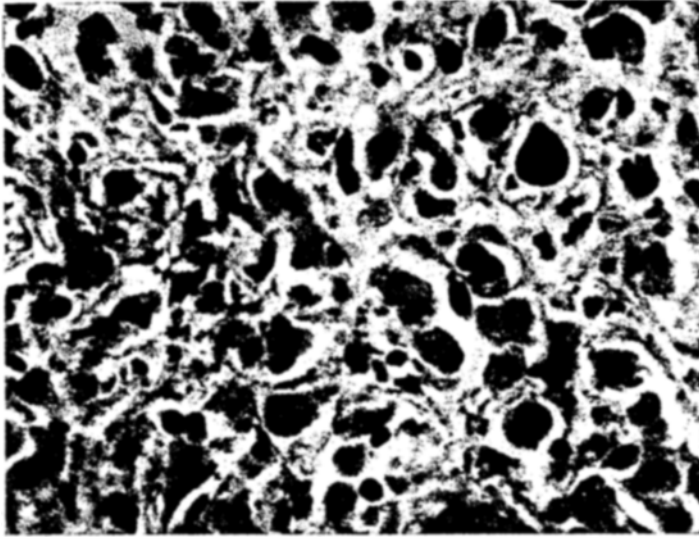


Abb. 20. Sekt. 664/42. Freie hyaline Schollen und Speicherzellen mit Gallenfarbstoff und Fett beladen an Stelle der Leberzellschläuche in den Gitterfaserkörben.

nur ganz schattenhaft zu erkennen, vielfach in Auflösung begriffen und sehr schlecht färbbar. Dabei war es außerdem zur Auslaugung des Kernchromatins und zur völligen Hämolyse mit Aufhebung der Färbbarkeit der roten Blutkörperchen gekommen.

Gerade diese Feststellungen bezüglich des raschen Fortschrittes autolytischer Vorgänge an den beschädigten Lebern, die sowohl makroskopisch wie mikroskopisch eine weitgehende Änderung des Bildes der Leichenlebern bedingen, sind uns für die Beurteilung anderer Fälle von völligem Leberzusammenbruch sehr aufschlußreich gewesen. Sie haben uns zu der Erkenntnis geführt, daß das Bild der nicht frischen Leichenlebern bei der sog. akuten Leberatrophie keineswegs ein vollwertiges und brauchbares Äquivalentbild der Leberveränderungen während des Lebens ist und daß weder die Zellveränderungen noch die Verteilungen der roten Blutkörperchen noch das Verhalten des Gerüsts wegen der rasch ein-

setzenden Autolyse richtig zu beurteilen sind. Wir bestätigen damit die Feststellungen früherer Untersucher, insbesondere die von *Umber*, *Verse* und *Hanser* und glauben, daß der Verfall der Leberzellen in der Form, wie er sich gewöhnlich beim Sektionsmaterial nicht lebensfrisch untersuchter Fälle von akuter Leberatrophie darstellt, im wesentlichen eine zusätzliche postmortale autolytische Veränderung ist. Ich verzichte daher auf eine eingehende Wiedergabe weiterer unter dem Bilde einer akuten Atrophie zur Sektion gekommenen Fälle, bei denen die autolytischen Vorgänge mit ihrer starken Chromatinauslaugung, Zerfall und postmortalen Hämolyse eine wissenschaftliche Auswertung nur ganz bedingt zulassen.

In dem vorstehend geschilderten Fall und einigen anderen obduzierten Fällen von Icterus epidemicus, die im Koma gestorben sind, erfolgt der Untergang der Leberzellen eindeutig über schwere Verfettungen der Parenchymzellen, die zur Entwicklung sehr eigenartiger Zellbilder führen, welche zur Verwechslung mit der sog. hydropischen Degeneration Veranlassung geben können. In anderen Fällen von völligem Leberzusammenbruch treten aber Verfettungen und insbesondere die grotesken blasigen Umwandlungen der veränderten Leberzellen mehr in den Hintergrund. Der Untergang der dissociierten Leberzellen erfolgt dabei vielfach nach Homogenisierung des Protoplasmas und unter Kernpyknose durch Bildung von eosinophilen und galligen Schollen und oft auch in einer nicht mehr feststellbaren Art. Durchweg ist aber den schweren Parenchymuntergängen eine Erweiterung und pralle Füllung der Capillaren mit Auflockerung der Capillarwände beigeordnet.

Wenn auch die bisher beschriebenen Leberveränderungen von einzelnen besonders typischen Fällen verschiedenen Alters und verschiedener Schwere stammen, so reichen sie doch im Verein mit den früher mitgeteilten Befunden unter Berücksichtigung der Feststellungen an dem übrigen von mir untersuchten Material aus, um den sich in der Leber abspielenden Prozeß bei dem Icterus epidemicus in seinen Grundzügen genügend zu charakterisieren: Es handelt sich um eine Erkrankung, die die Leberläppchen gleichmäßig im ganzen Organ an Strombahn, Gerüst und Enchym in Mitleidenschaft zieht, die mit Durchblutungsstörungen, Capillarwandveränderungen und degenerativen Prozessen an der Leberzelle einhergeht, durch Untergang von Leberzellen zu verstreuten oder zusammenhängenden Parenchymausfällen unter Erhaltung des Läppchengerüstes führt und die bei schweren Fällen in völligen Zusammenbruch der Leber münden kann.

Während in leichten Frühfällen die degenerativen Veränderungen an den Leberzellen nicht sehr eindrucksvoll sind und sich mit leichten Schwellungen und Trübungen, geringen Auflockerungen des Zellverbandes in der Läppchenmitte und acidophilen Randsäumen am Proto-

plasma sowie einer auffallenden Ungleichheit und Hyperchromatose der Kerne erschöpfen, sind sie auf der Höhe der Erkrankung gegen Ende der ersten Woche nach Beginn des Ikterus augenfälliger. Am bemerkenswertesten sind Homogenisierungen und Trübungen des Protoplasmas, das dabei eine stärkere Eosinfärbbarkeit annimmt, während der Kern pyknotisch wird. Ich habe solche Veränderungen bereits in meinen ersten Präparaten gesehen und erwähnt, inzwischen aber Fälle in die Hand bekommen, wo sie viel deutlicher in Erscheinung treten, wahrscheinlich, weil sie vor allem in den frischen Stadien und Schüben der Erkrankung zur Entwicklung kommen. Dem Vorgang liegt offenbar eine kolloidchemische koagulierende Umwandlung des Protoplasmas zugrunde, die zu seiner gleichmäßigen Verdichtung und Gelatinierung unter leichter Änderung der Färbbarkeit führt, so daß es trüb, undurchsichtig und acidophil wird; dabei geht der Kern Veränderungen ein, die zu seiner Verkleinerung und Verdichtung führen, ehe er ganz schwindet. Die Veränderungen beginnen am Rande oder inmitten des Protoplasmas und machen sich mitunter zunächst als Auflockerungen und Einlagerungen großer eosinroter Tropfen bemerkbar. Derartige Veränderungen können Einzelzellen befallen, die mitten in sonst wenig veränderten Leberzellbalken liegen oder kleine Zellgruppen, meist in der Läppchenmitte um die Zentralvene herum, aber auch zerstreut in anderen Läppchengebieten. Soweit es sich feststellen läßt, sind derartig veränderte Zellen stets dem Untergang verfallen, der in verschiedener Weise erfolgen kann. Als mir bisher nicht bekannten Befund habe ich gesehen, daß sie einzeln unter Abrundung aus dem Leberzellverband austreten, in die *Disserschen* Räume oder gar in die Capillarlichtung geraten und als ganze runde und ovale mehr oder minder eosinrote Scheiben bzw. Kugeln von Sternzellen phagozytiert werden. Sie können auch in größere Bruchstücke zerfallen, die oft rundlich oder elliptisch sind und als solche zwischen anderen Zelltrümmern und Gerinnseln im *Disserschen* Raum frei oder in mesenchymalen Elementen eingeschlossen gefunden werden. Ihre Entstehung aus Leberzellen läßt sich insbesondere dort eindeutig erweisen, wo kleinere Zellgruppen in gleicher Weise verändert werden und wo Kernreste in ihnen nachweisbar sind. Mit roten Blutkörperchen und Hämoglobin haben sie sicher nichts zu tun. Ich verdanke Herrn *Rössle* den Hinweis, daß entsprechende Veränderungen an den Leberzellen von seinem Schüler *Helmke* in einer Arbeit über den Zellkollaps eingehend beschrieben und abgebildet sind. *Helmke* fand die in Rede stehenden Veränderungen besonders bei Urämie, außerdem bei Schwangerschaft und etwas weniger ausgeprägt bei chronischem Ileus, also bei drei Krankheitsformen, die eine besonders starke Belastung für die Leber darstellen und durch die Überschwemmung mit Stoffwechselprodukten, die in der Leber weiter verarbeitet werden, leicht zu Überlastung führen können. Er beschreibt

auch die Herauslösung der beschädigten Leberzellen aus der Verbindung mit ihren Nachbarzellen und ihre Verlagerung in die perivaskulären Lymphräume oder die Capillarlichtung. Dabei erfährt die Leberzelle eine deutliche Abrundung des Zelleibes, der Kern wird stärker pyknotisch, das Protoplasma eosinophil. Der Untergang der Leberzellen kann aber auch ohne Bildung solcher eosinophiler Schollen erfolgen und führt dann anscheinend rasch zu einem krümligen Detritus, der von mesenchymalen Elementen resorbiert und verflüssigt wird. Die eosinophilen Leberzellen mit homogenem Protoplasma entsprechen, wie ich mich durch Vergleich überzeugt habe, den beim Gelbfieber regelmäßig zu beobachtenden im ganzen Leberläppchen versprengten Zellveränderungen, die als „Councilmankörperchen“ oder „hyalin bodies“ Eingang in das Schrifttum gefunden haben. Während bei der Homogenisierung der Zellen eine nennenswerte Verfettung nicht eintritt, sind andere gleichfalls zum schließlichen Zerfall führende degenerative Zellveränderungen mit oft schweren Verfettungsprozessen vergesellschaftet; besonders in den schweren Fällen, die zum Tode führen. Die Zellen können dabei eine ganz eigenartige Umwandlung erleiden, die man als „wabige“ Degeneration bezeichnen könnte, wenn man sie am entfetteten Präparat zu sehen bekommt. Das Bild solcher Leberzellen gleicht dann etwa großen Gitterzellen wie bei der Hirnerweichung. Ihr Protoplasma erscheint vielfach gekammert, Zellmembran und Kammerwände erscheinen sehr deutlich. Die Waben sind erheblich größer als die Lücken bei sog. Schaumzellen. Dementsprechend sind auch die in ihnen liegenden Fetttropfen ziemlich groß. Es kommen aber auch feintropfig verfettete Zellen vor. Sehr eigenartig sind die Bilder in Fall 6, wo derartige Wabenzellen noch im geschlossenen Balkenverbände liegen, wobei die Kerne auf der der Sekret-röhrchenlichtung zugewandten Seite zusammengedrängt und diese erweitert und prall mit Galle gefüllt sind. Beim Untergang derartiger verfetteter Zellen werden die Fetttrümmer durch Histiocyten aufgenommen und weiter verarbeitet. Nur gelegentlich habe ich Leberzellen mit fettfreien größeren und kleineren Vakuolen einzeln oder in kleinen Verbänden angetroffen, Veränderungen, die wohl der echten hydropischen blasigen Degeneration entsprechen. Öfters habe ich unvermittelt und scharf abgegrenzt, einzeln oder in kleinen Gruppen, Zellen mit auffallend hellem fein granuliertem, durchsichtigem mitunter auch ganz feinschaumigem Protoplasma zwischen dunklen Leberzellen gesehen, über deren Natur und Schicksal ich nichts aussagen kann. In den Fällen mit schweren Parenchymzerstörungen ist die ganz unregelmäßige keineswegs mehr polyedrische Gestalt der Leberzellen auffallend, die höchstwahrscheinlich auf Schädigungen der Zellmembran beruht. Jedenfalls sind die Zellgrenzen ganz unscharf, der Zellrand etwas angefranst und ausgenagt, die Kanten der Zellen bald abgerundet, bald eingedellt; die Zellform

bald rundlicher, bald mehr gestreckt. Besonders bei Exsudaten in den pericellulären Spalten sind solche Veränderungen der Zellmembran häufig.

Der Zusammenhang der Leberzellverbände ist schon in frischen Stadien und auch bei leichten Fällen der Erkrankung etwas aufgelockert, vor allem in den Läppchenzentren, wo es auf der Höhe der Erkrankung und in schweren Fällen zur vollendeten Dissoziation mit völliger Aufhebung des Balkengefüges kommen kann. Herausgelöste Einzelzellen sind dem Untergang verfallen und werden durch Phagocytose oder Lyse vernichtet.

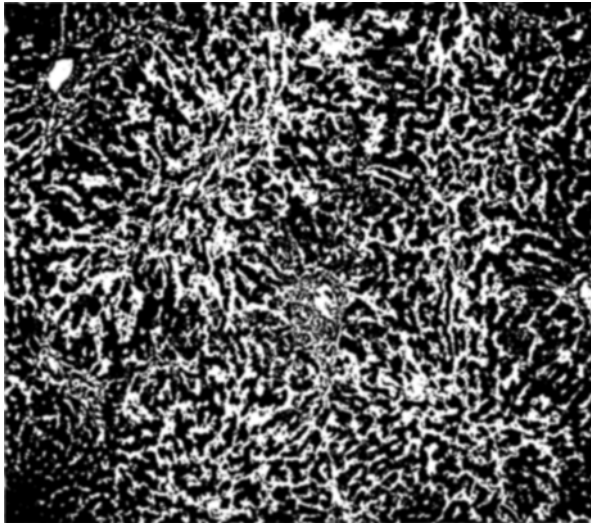


Abb. 21. Sekt. 201/41. Beginn des Ikterus vor 18 Tagen. Kleine entparenchymisierte Bezirke in den zentralen Läppchenabschnitten mit atrophischen dunklen Leberzellen, die in unregelmäßigen Gruppen erhalten geblieben sind.

Der Untergang der Leberzellen führt zur Entparenchymisierung, die in erster Linie die Läppchenzentren befällt. Charakteristisch ist, daß das Gitterfasengerüst erhalten bleibt, wenn auch Veränderungen als Verdichtungen und Aufquellungen der Fibrillen nicht vermißt werden. Das ist für das Verständnis der Ausheilungsvorgänge und Endzustände wichtig. Oft sind auch inmitten entparenchymisierter Bezirke einige gelegentlich atrophische und braun pigmentierte Leberzellen erhalten geblieben. Die Ausdehnung der Entparenchymisierungsherde ist sehr unterschiedlich. In der Regel beschränken sie sich auf die zentralen Läppchenteile (Abb. 21), ziehen aber auch die mittleren Läppchenabschnitte in Mitleidenschaft. Bei Fällen mit Ausgang in akute Atrophie haben wir aber auch in den äußeren Läppchenzonen ausgedehnte Zellausfälle gesehen, die unter Umständen stärker waren als in der Läppchen-

mitte. Es gehört offenbar zu den charakteristischen Merkmalen der Leber bei Icterus epidemicus, daß regenerative Veränderungen am Leberparenchym frühzeitig und ausgiebig einsetzen. Mitosen haben wir in den frischen Fällen regelmäßig und mühelos, gelegentlich auch bei schweren Fällen mit tödlichem Verlauf in auffallend großer Zahl gefunden. Mehrkernige Zellen sind besonders in späteren Stadien in der Nähe von früheren Zellausfällen sehr häufig. Bizarr gestaltete Riesenleberzellen mit dichten übergroßen Kernen dürften wohl gleichfalls im Verlaufe regenerativer Zellneubildungen entstehen.

Veränderungen am Gefäßbindegewebssystem des Leberläppchens sind in keinem der untersuchten Fälle vermißt worden. Sie betreffen die anatomisch nachweisbaren Folgen von Blutumlaufstörungen, die allerdings im anatomischen Präparat nicht immer einwandfrei zu beurteilen sind, Veränderungen in der Capillarwand an ihren zelligen und fasrigen Bestandteilen und solche des periportalen Zwischengewebes. In der Regel sind (besonders in Frühfällen) die Capillaren in den inneren Läppchenabschnitten erweitert und mit dicht zusammenliegenden roten Blutkörperchen angefüllt, deren Färbbarkeit allerdings auffallend schlecht ist. Man findet aber auch in den inneren Läppchen-capillaren Strecken, die frei von geformten Blutelementen sind und nur Plasma enthalten oder leer erscheinen. Eindeutige Rückschlüsse auf die Strömungsverhältnisse im Leben werden an dem Leichenmaterial nur mit größter Zurückhaltung zu ziehen sein. In der Peripherie der Läppchen sind die Capillarlichtungen enger. In den schweren tödlichen Fällen ist die Hyperämie der mittleren und inneren Läppchenabschnitte enorm, dabei mehr ungleichmäßig und mit starker sinusartiger Erweiterung der Capillaren und gelegentlichem Durchtritt roter Blutkörperchen durch die Capillarwände vergesellschaftet. Doch sind derartige Erythrodiapedesen weder häufig noch sehr ausgedehnt. Granulocyten sind im Blut nur ganz vereinzelt zu finden, häufiger monocytoide Elemente, die wohl größtenteils von Capillarwandzellen stammen. Öfters habe ich rund- und gelapptkernige eosinophile Leukocyten im periportalen Gewebe gesehen, vorwiegend in nicht mehr ganz frischen Fällen. Eine besonders schwierige Frage ist die nach dem Verhalten der *Dissessen* Räume. Die Wände der Capillaren sind oft schlecht darstellbar: sie liegen aber auch in Frühfällen den Leberzellbalken nicht immer und überall an, vor allem nicht in den zentralen Abschnitten. Aber es ist schwer zu entscheiden, wieweit solche Abhebungen postmortale Veränderungen und Kunstprodukte bei der histologischen Verarbeitung sind. Wir haben zur Klärung dieser Fragen Untersuchungen eingeleitet, aus denen hervorzugehen scheint, daß mit fortschreitender Autolyse die Neigung zur Abhebung der Capillarwände in histologischen Präparaten zunimmt. Von derartigen Kunstprodukten sind aber intravitale Vorgänge zu unterscheiden, die

durch Durchsaftung der Capillarspalträume und Anfüllung mit Inhaltsstoffen flüssiger oder corpusculärer Natur gekennzeichnet sind. Je nach Art und Herkunft dieser Stoffe werden verschiedene Zustände zu unterscheiden sein: Exsudatbildungen, die aus der Capillarlichtung durch die Endothelmembran in das pericapilläre Gewebe erfolgen und Niederschlagsbildungen und Abscheidungen, die durch Absonderung und Zerfall von den Leberzellen aus entstehen. Auch Kombinationen beider Vorgänge sind denkbar und wohl immer verwirklicht, wenn durch Exsudate aus der Capillarlichtung durch die Capillarwand in die pericapillären Spalten Enchymzellen angedaut und zur Auflösung gebracht werden. Nach dieser Richtung bedarf die Pathologie des *Dissesehen* Raumes noch mancher Klarstellung. Vorerst läßt sich für den Fall des *Icterus epidemicus* sagen, daß nicht nur Abhebungen der Capillarwände, sondern auch Ablagerungen von Fremdstoffen in den pericapillären Spalten sehr oft festzustellen sind, vor allem auf der Höhe der Erkrankung und in etwas vorgeschrittenen Fällen, während sie in Frühfällen nicht so ausgeprägt sind. Wie ich bereits in meiner ersten Arbeit es beschrieben habe, finde ich besonders in den Läppchenzentren in den deutlich in Erscheinung tretenden pericapillären Spalten einmal homogene, wolkige plasmatische Niederschlagsbildungen in feiner Verteilung oder gröberer Flocken, gelegentlich auch in schweren Fällen fibrinöse fädig-knorrige Abscheidungen und rote Blutkörperchen sowie histiocytäre Zellen. Sodann Zellbröckel mit galligen Körnchen, homogene kleine und größere eosinophile gleichfalls aus Leberzellen stammende Scheiben, sowie fettige und hellgelbe gallige Krümel. Für die ersten ist mit Sicherheit anzunehmen, daß es sich um Exsudate aus der Capillarlichtung handelt, deren Wände aufgelockert und deren Wandzellen geschwellt und protoplasmareich sind. Die zweiten sind Zerfallsprodukte aus den untergehenden Leberzellen. Reine seröse Ergüsse habe ich in Lebern beim *Icterus epidemicus* nicht zu Gesicht bekommen. Der Inhalt der Spalträume ist stets mehr flockig und wolkig als homogen, gelegentlich auch fibrinös. Mit derartigen Exsudatbildungen sind regelmäßig eindeutige Verquellungen der Capillarmembranen, Lockerungen ihres Fasergefüges sowie Mobilisierung ihrer Retothelien vergesellschaftet. Auch die Wände der Zentralvenen sind dann deutlich verquollen, die Endothelien aufgelockert und mit plasmatischen Niederschlagsbildungen besetzt. Ganz zweifellos ist mit zunehmendem Parenchymuntergang die Capillarwandschädigung und die Exsudatbildung ausgesprochen. Es scheinen hier ähnliche Verhältnisse vorzuliegen, wie *Zinck* sie für die Verbrennung ausführlich erörtert hat. Bei kurz bestehender Schädigung brauchen sichtbare capilläre Ergüsse trotz vorhandener Durchlässigkeitsänderung der Capillarwände nicht zu bestehen, solange die Parenchymzellen, die dabei in den Zustand der trüben Schwellung geraten, in der Lage sind, die aus dem Blut

ausgetretenen Stoffe festzuhalten oder aufzunehmen. *Zinck* spricht hier von einer „kompensierten serösen Entzündung“ unter Hinweis auf die Vorstellungen *Eppingers* über die gerichtete Permeabilität. Das Fehlen von darstellbaren Exsudaten in den pericapillären Gewebsspalten gestattet jedenfalls nicht eine stattgehabte Exsudation abzuleugnen, wenn sonst die Voraussetzungen für eine Durchlässigkeitsänderung der Capillarwände gegeben wird. Sicher ist jedenfalls, daß nicht die zeitlichen Verhältnisse allein, sondern auch der Zustand der protoplasmatischen und paraplastischen Substanzen bezüglich ihrer Aufnahmekapazität für exsudierte Stoffe bei dem Sichtbarwerden von Ergüssen in den pericapillären Raum eine Rolle spielt. Ich glaube darüber hinaus, daß nicht nur die Parenchymzellen, sondern auch die Bauelemente der Capillarwand selbst, Zellen, Grundsubstanz und Fibrillen ihren Teil für die Aufsaugung der Exsudate leisten und daß erst nach Erschöpfung ihrer Aufnahmefähigkeit das Exsudat im *Disseschen* Spalt sichtbar in Erscheinung tritt. Daß die morphologischen Veränderungen an den Capillarwandelementen von den bestehenden Zirkulationsstörungen und Durchlässigkeitsänderungen abhängig sind, wird kaum zu bestreiten sein. Das gleiche gilt für die trübe Schwellung, eosinophile Homogenisierung und vakuoläre Degeneration der Leberzellen selbst, die durch Aufnahme von Eiweiß und Wasser unter Elektrolytaustausch erfolgen und nach Ausgleich des Potentialgefälles zum Absterben des Protoplasmas führen. Welche Rolle einer Anoxie dabei zukommt, ist schwer zu entscheiden, auf jeden Fall wird das Fermentgeschehen durch den Sauerstoffmangel einen Anstoß erhalten. Wieweit neben dem Einfluß der Exsudation noch ein direkter Angriff von Toxinen der mutmaßlichen Erreger gegen die Leberzellen selbst erfolgt, ist nicht abzusehen. Ich habe bisher mit keinem mir zur Verfügung stehenden Färbeverfahren Gebilde, die *mit Sicherheit* als Mikroorganismen anzusprechen wären, nachweisen können oder gar regelmäßig gefunden, wenn auch mitunter sowohl in Vakuolen von Sternzellen wie in Leberzellen nicht näher bestimmbare acidophile Körnchen auffielen, deren parasitäre Natur aber nicht beweisbar ist. Wahrscheinlich handelt es sich um protoplasmatische Degenerationsprodukte oder Reste phagocytärer Zelltrümmer. Trotzdem möchte ich für das Zustandekommen der Leberzellveränderungen die mögliche Mitwirkung einer spezifischen Noxe nicht von der Hand weisen, die für den Fall des Icterus epidemicus zusätzlich zu den gestörten Stoffaustauschvorgängen zwischen Enchym und Blut hinzukommt und die auch den Reiz für die Strombahnstörungen abgibt. Es liegt im Gebiet der Hypothese und Spekulation, etwa die besondere Form der homogenisierenden Zelldegeneration mit einer spezifischen Giftwirkung in Beziehung zu bringen. Aber der Vergleich mit den Veränderungen beim Gelbfieber verleitet zu solchen Überlegungen.

Daß die Strombahnstörungen für die Exsudation und Stoffwechselveränderungen verantwortlich sind und das fermentative Geschehen in den Leberzellen zum Teil durch Anoxie, zum Teil durch kolloidale Änderungen beeinflussen, wird damit nicht beeinträchtigt.

Die von mir untersuchten *Fälle von akuter Leberdystrophie* beim Icterus epidemicus ließen bei frischer Untersuchung durchweg derartig ausgedehnte und schwere Zirkulationsstörungen mit hochgradiger Erweiterung und maximaler Füllung der betroffenen Capillargebiete erkennen, daß an einem Zusammenhang zwischen den der Stase nahestehenden Durchblutungsstörungen und dem völligen Parenchymzusammenbruch eigentlich kein Zweifel bestehen kann. Diese schwere Zirkulationsstörung kann sich durch wiederholte erneute und zusätzliche Reize auf eine bereits bestehende mit Exsudation einhergehende leichtere peristatische Zirkulationsstörung aufpfropfen oder aber von vornherein als besonders schwerer Grad der peristatischen Hyperämie sich entwickeln und dann ohne nennenswerte exsudative Komponente oder mit Diapedeseblutungen den Leberzusammenbruch herbeiführen. Das dürfte auch für Fälle akuter Leberatrophie anderer Ätiologie Geltung haben, so daß diese morphologische Veränderung (akute herdförmige und diffuse entparenchymisierende Hepatopathie) als eine zwar pathogenetische aber nicht ätiologische Krankheitseinheit klar in Erscheinung tritt. In der ätiologischen Vieldeutigkeit pathologischer Reaktionsprinzipien, die geradezu in monotoner Weise an allen strombahnhaltigen Teilkörpern von Durchblutungsstörungen eingeleitet werden, liegt auch für diese Fälle die Grenze der pathologisch-anatomischen Diagnostik begründet. Die Vernachlässigung der Strombahnbeziehungen zum Gewebsverhalten bedeutet eine schwere Unterlassungssünde der klassischen pathologischen Anatomie, die damit einer berechtigten Forderung *Rickers* nicht immer gerecht wird.

Sind danach die auch aus dem Leichenmaterial zu erschließenden Strombahn- und Durchblutungsstörungen für die Entwicklung und das Schicksal der Leberparenchymveränderung von überragender Bedeutung, so stehen sie andererseits auch in Beziehung zum Verhalten der zelligen und fibrillären Stromelemente. Auf die auch in leichten Frühstadien nicht zu vermissende Aktivierung der Capillarendothelien mit Auflockerung des Wandgefüges und leichter Quellung der Fibrillen ist schon hingewiesen worden. Im Zusammenhang mit der Zellaktivierung steht die Phagocytosebereitschaft, die sich auch gegen ganze untergehende Leberzellen erstrecken kann, die Ablösung der Zellen aus dem geweblichen Verband und ihre Umwandlung in monocytoide Elemente, die sich gegenüber den Leberzelldegenerationsprodukten betätigen und in die Capillarspalten einwandern können. Dabei kommt es aber auch zu einer echten Vermehrung der Retothelien, die das ganze Läppchengerüst

einschließlich der *Glissonschen* Scheide einnimmt und mitunter an Stellen verstärkten Leberzellabbaues mehr herdförmig entwickelt ist. Die neu gebildeten Zellen bleiben größtenteils in plasmatischem Zusammenhang mit der Capillarwand, können sich aber auch ablösen. Auch in älteren Fällen bis 3 Wochen nach Beginn der Gelbsucht ist diese Retothelvermehrung sehr deutlich (Fall 3 meiner ersten Arbeit). Parallel mit dieser intralobulären Zellvermehrung geht eine Infiltration der *Glissonschen* Kapsel; das Ödem und die Zellaktivierung der Frühveränderungen wird auch hier bald von einer Vermehrung der ortsständigen Zellen abgelöst,

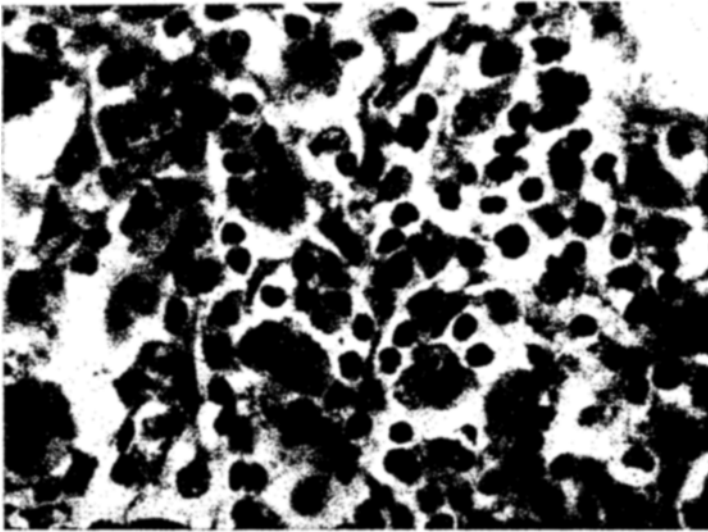


Abb. 22. Sekt. 201/41. Infiltration und Ödem des *Glissonschen* Gewebes mit fett- und gallespeichernden Histiocyten.

die beträchtlich sein kann und zur Entwicklung resorptiv tätiger Fett-, Galle- und Eiweißstoffe speichernder Histiocyten führt (Abb. 22). Ich halte diese Zellulationen, wie ich es bereits früher begründet habe, für resorptiv bedingt. Die Lymphspalten der *Glissonschen* Kapsel sind erweitert und oft angefüllt, mitunter auch mit vereinzelt Plasmazellen, Lymphocyten, sowie eosinophilen Granulocyten, die bemerkenswerterweise in Frühfällen nicht, auch nicht an der Stelle von Parenchymuntergängen und Nekrosen gefunden werden. Im Hinblick auf die *Hollersche* Auffassung kann also eine Vermehrung der Retothelien des Läppchengerüsts (und der portalen Lymphknoten) festgestellt werden. An den kleinen Gallencapillaren und dem Schaltstück kommt geringe Zellvermehrung und Bildung solider Zellhaufen und kleiner Stränge bald mehr heller, bald dunklerer Zellen in den älteren Fällen vor.

Vergleicht man die beim Icterus epidemicus vorkommenden Leberveränderungen mit denen anderer Leberschäden, so ist in Kürze folgendes festzustellen:

Bei der *Weilschen* Krankheit ist in der Regel die Dissoziation des ganzen Leberläppchens einschließlich der peripheren Abschnitte stärker als bei der Hepatitis epidemica. Vermehrung der Retothelien und Infiltrate der *Glissonschen* Scheide sind in der Regel nicht vorhanden, während Mobilisierungen und Schwellungen der Sternzellen bei leichtem Ödem der Capillarwände bestehen. Verstärkte Phagocytose der roten Blutkörper ist auffallend. An den Parenchymzellen sind *schwere* degenerative Veränderungen, die morphologisch feststellbar sind, nicht vorhanden. Insbesondere fehlen auch eosinophile Homogenisierungen und stärkere Verfettungen. Mitosen sind häufig. In den zentralen Läppchenabschnitten kann eine starke Gallekörnchenbildung vorkommen, durchweg besteht meist starke Kernunruhe mit Entwicklung von Mitosen und zahlreichen mehrkernigen Zellen.

Bei manchen Fällen von toxischer *Diphtherie* kommen von *Zinck* als „seröse Hepatitis“ beschriebene sehr ähnliche Bilder wie beim Icterus epidemicus zur Beobachtung, während die mit Koagulationsnekrosen und Entwicklung hämorrhagischer Randzonen beschriebenen Veränderungen bei der Diphtherie nicht zum Formenkreis der Veränderungen beim Icterus epidemicus gehören. Aber auch für die Diphtherie wird von *Zinck* mit Recht näher ausgeführt, daß in abwegigen zirkulatorischen Bedingungen das Gemeinsame für die verschiedenartigen Störungen anzunehmen sei. Ausgesprochene eosinophile und hyaline Zelldegenerationen sind mir bei der Diphtherie bisher nicht aufgefallen. Gewisse Beziehungen bestehen auch zu den Leberveränderungen bei Verbrennungen und Hitzschlag (*Zinck, Schürmann*). In Lebern von an Gasbrand Verstorbenen kommen fast regelmäßig ausgesprochene zentrale peristatische Zirkulationsstörungen mit Plasmaexsudation und degenerativen Leberveränderungen vor, gelegentlich auch mit kleinen herdförmigen Koagulationsnekrosen der Epithelien. Entparenchymisierungen habe ich aber nie gesehen, vielleicht weil der Tod in der Regel sehr frühzeitig eintritt; auch Wucherungen der Capillarendothelien bilden sich (aus Zeitmangel?) nicht aus.

Am interessantesten und auch bezüglich ätiologischer Erwägungen besonders wichtig ist ein Vergleich mit Veränderungen bei tropischem Gelbfieber. An einigen Präparaten, die mir Prof. *Höring* freundlicherweise zur Einsicht überlassen hatte, habe ich gesehen, daß zum regelmäßigen Befund der Gelbfieberleber ausgesprochene hyaline eosinophile Degenerationen der Leberzellen gehören, die allerdings in einer viel großartigeren und eindrucksvolleren Weise als beim Icterus epidemicus sich finden. Derartige Zelldegenerationen, die als Councilmankörperchen und Hyalin-

bodies bekannt und von *da Rocha-Lima* u. a. wiederholt beschrieben sind, finden sich im ganzen Läppchen zerstreut überall in den Leberzellbalken, wobei unvermittelt zwischen gut erhaltenen oder leicht vakuolisierten und leicht verfetteten Parenchymzellen eosinophile hyaline Zellen auftreten, die aus dem Balkenverband ausgesondert werden, sich abrunden und ganz oder in größeren Teilen von Sternzellen aufgenommen werden. Das Bezeichnende für die Gelbfieberleber ist das massenhafte versprengte Auftreten dieser Zellveränderungen in allen Läppchenabschnitten, gelegentlich mit Bevorzugung einer mittleren Zone und oft im Verein mit Verfettungen der nicht hyalinen Leberzellen. Pericapilläre zellfreie Exsudate gehören auch beim Gelbfieber zum typischen Bild, ohne aber bevorzugt die zentralen Teile zu befallen. Fleckige Hyperämien und Anfüllung der erweiterten Capillaren im Bereich von untergehenden Zellen sind von *da Rocha-Lima* und *Chiari* ausdrücklich beschrieben worden. Die Endothelien habe ich mobilisiert aber nicht vermehrt gefunden. Unzweifelhaft stellen die eosinophilen hyalinen Zellen der Gelbfieberleber und entsprechende Veränderungen beim Icterus epidemicus einen ähnlichen Degenerationsvorgang dar, der aber auch bei Leberschäden anderer Ätiologie vorkommt und zur Koagulationsnekrose der Leberzelle gerechnet werden muß, ohne daß er aber bei anderen Erkrankungen je die Stärke und das Ausmaß wie bei den beiden in Rede stehenden Erkrankungen erreicht. Die Bildung großer homogener Schollen aus solchen Leberzellen und ihre Phagocytose durch Sternzellen ist mir bisher bei anderen Erkrankungen nicht aufgefallen. Beim Gelbfieber ist wenigstens an den Präparaten, die mir vorgelegen haben, und nach den zugängigen Abbildungen die Ausbildung hyaliner Zelldegenerationen so reichlich, daß sie im Verein mit ihrem allenthalben versprengten Auftreten und mit einer Häufung in der intermediären Zone dem mikroskopischen Bild ein besonderes Gepräge geben; beim Icterus epidemicus mit seinem wesentlich gelinderem Verlauf ist es schon erheblich schwerer, sie zu finden. In den leichten und abheilenden Fällen werden sie ganz vermißt: in den frischen schwereren und den rasch tödlich verlaufenden sind sie meist vorhanden, aber nicht in der massenhaften und diffus versprengten Weise wie beim Gelbfieber.

Immerhin ähnelt das Bild der Gelbfieberleber, das *Fischer* in seinem Handbuchbeitrag auf S. 695 abbildet, sehr den Veränderungen in meinem *Fall 664*, in dem, wie in einigen anderen, neben der hyalinen Zelldegeneration noch eine starke Verfettung bestand. Damit soll, da ätiologischen Erwägungen verfrüht sind, nur eine gewisse morphologische Ähnlichkeit schwerer tödlicher Fälle von Icterus epidemicus mit gewissen Fällen von Gelbfieber vermerkt sein, die in dem gemeinsamen Auftreten von hyalineosinophilen Degenerationen, Verfettungen und Ausgang in Nekrose besteht. Mit dieser Feststellung soll die pathogenetische

Zusammengehörigkeit mehr als die etwaige ätiologische Beziehung betont werden.

Schließlich noch einige kurze Bemerkungen über Ausgänge der Leberveränderungen beim Icterus epidemicus. Die von mir in der ersten Arbeit beschriebenen *Fälle 2 und 3* gehören bereits zu solchen, bei denen die akuten Zerfallerscheinungen überwunden sind und nur geringe entparenchymisierte Bezirke den stattgehabten Ausfall von Enchym anzeigen. Die restlichen Leberzellen in den lebervenennahen Abschnitten sind atrophisch, mit Lipofuscin- und Gallekörnchen angefüllt, auffallend dunkel und klein; die Capillarwandzellen in den zugehörigen Bezirken sind beträchtlich vermehrt. Die pericapillären Spalten sind deutlich, die Capillarwände verwaschen, die Fibrillen verdickt. Stellenweise bestehen kleine Kollapsstraßen entlang der Venen mit geringer Umordnung und Verdichtung der Fibrillen. Zweimal habe ich bei Rezidiven, 3 und 4 Monate nach der ersten Erkrankung, größere, streifig entparenchymisierte, teilweise mit atrophischen Leberzellen wieder ausgefüllte und zwischen den Venen sich ausbreitende Kollapsstraßen mit beginnender feinfibrillärer, filziger Sklerosierung und kollagener Imprägnation der Fibrillen gesehen, zwischen denen atrophische Leberzellen von dunkler Farbe gelegentlich auftreten, wodurch die Leber unregelmäßig gefeldert war, ohne daß aber von einer Cirrhose hätte gesprochen werden können (Abb. 23). Einmal sah ich 3 Wochen nach Beginn des Ikterus einen erheblichen Umbau nach Art einer frischen grobknotigen Hyperplasie mit sehr zellarmen, feinfilzig-fasrigen Umwandlungen offenbar früher entparenchymatisierter Bezirke, geringer Gallengangswucherung und Hypertrophie jetzt stark gallig gestauter dunkelgrüner Läppchenreste. Diese Art des Umbaues der Leber ist offenbar gebunden an das Erhaltenbleiben des Gitterfasengerüstes und an ein Fibrillen ausbildendes bestehenbleibendes Exsudat (sklerosierendes Ödem). In bisher 3 Fällen, die 6—10 Monate nach Überstehen eines *leichten* Ikterus an Verletzungen zu Tode gekommen waren, habe ich außer einer unerheblichen Sklerosierung der Zentralvenenwände und der angrenzenden Fibrillen nichts Besonderes gesehen: jedenfalls ist bei leichten Fällen eine völlige Wiederherstellung der Läppchenstruktur möglich, während ausgedehnte Entparenchymisierungen zur Entwicklung von sklerosierenden Umbauprozessen nach Art bestimmter Cirrhosen führen. Es hängt mit der Schwierigkeit der Materialbeschaffung zusammen, wenn ein abschließendes Urteil über die zum Umbau führenden Folgen der akuten Hepatopathien bei Icterus epidemicus erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich sein wird.

Meiner ersten Mitteilung über die pathologische Anatomie der Leber beim Icterus epidemicus kann ich somit nur wenig an neuen Befunden hinzufügen. Wie ich überhaupt in dieser früheren kurzen Arbeit eigentlich alles schon gesagt zu haben glaube, was an grundsätzlichen Fragen

und von allgemeopathologischem Gesichtspunkt aus auch auf Grund der weiteren Untersuchungen zu erörtern wäre.

Ich habe insbesondere die untrennbare funktionelle Einheit des Leberläppchens (Hepaton *Rössles*) im Sinne einer *Synergide* betont, die einen Teilkörper von bestimmter Form im Sinne eines einheitlichen funktionellen Systems mit besonders ausgestalteter Blut- und Lymphstrombahn, spezifischem Enchym, mechanisch beanspruchbarem Stützgerüst und Exkretweg darstellt, für deren Leistung die Einzellzellen, Fibrillensysteme

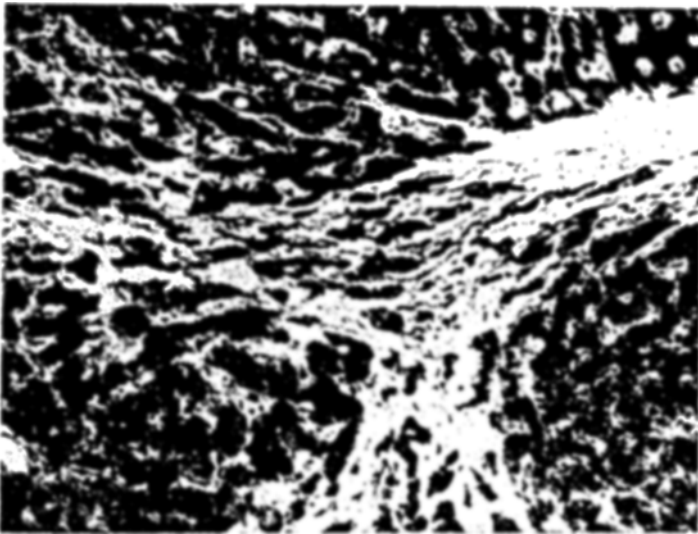


Abb. 23. Ältere Kollapsstraßen mit feinfibrillärer Sklerose und Resten atrophischer Leberzellen (3 Monate nach Beginn der Erkrankung).

und Flüssigkeitswege (die für das synergistische System lediglich Material bedeuten) nicht als selbständige Teile, sondern nur als gestaltliche Ganzheit in Anspruch genommen werden, wobei das Systemgesetz der Gestalt eben in der besonderen räumlichen, strukturellen und funktionellen Verknüpfung der Einzelglieder gegeben ist. Erst durch diese besondere Verknüpfung zwischen Strombahn, Fasergerüst und Zellen einschließlich der Exkrettröhrchen wird das zellige und faserige Baumaterial zum einheitlichen synergistischen System, ebenso wie jeder Eingriff an irgend einem Glied des Systems, der die Systembeziehungen ändert, das ganze System in Mitleidenschaft zieht. Es gehört, wie *Benninghoff* es näher ausgeführt hat, zu den kardinalen Merkmalen funktioneller Systeme, daß jeder Teil in ihnen zur Aufrechterhaltung des Ganzen beiträgt und daß kein Teil *für sich* eine Funktion leisten kann, die eine Ausrichtung

auf das Ganze bedeutet. Erst der Zusammenschluß zu Systemen ordnet die Teile zum organischen Verband. Die Form ist das Gefüge, das die Ganzheitlichkeit der Leistungen verbürgt. Die Form des Leberläppchens (Gestalt der Synergide) steht nach innen und außen in einer funktionalen ganzheitserhaltenen Bindung; sie wird von innen her getragen durch das innere Gefüge und seine Dynamik, sie bleibt nach außen hin ein Glied eines höheren Systems, des Leberorgans. Dabei erhält sich das höhere System durch Wechsel seiner Teilsysteme. Es unterliegt einem langsameren Fluß als seine Glieder (*Benninghoff*). Für die Lebersynergide ist die Läppchenstruktur der feste Beziehungspunkt, während ihre Funktion durch die im Ablauf befindlichen Glieder dieser Form bestimmt ist. Daß die Teilglieder Systeme niederer Ordnung mit gewisser Selbständigkeit darstellen, liegt im Wesen lebendiger Organisationen.

Aus dem Systemcharakter des „Hepatons“ ergibt sich, daß es eine selbständige Erkrankung der Enchymzellen allein oder des Gefäßbindeapparates an ihnen nicht geben kann, da jede Veränderung des einen Anteils auch den anderen in Mitleidenschaft zieht, wenn auch mitunter (zumindesten im morphologischen Bild) die Veränderung des einen Anteils stärker in die Augen fällt. Auch für mich ist daher die Frage Hepatose — Hepatitis ohne rechten Sinn, sofern damit, wie *Rössle* es formuliert hat, zeitliche und ursächliche Aufeinanderfolge von Nekrose und Entzündung, Veränderungen am Enchym und Gerüst vermenget sind. Eine sichere Entscheidung nach der zeitlichen Aufeinanderfolge der Strombahn- und Enchymveränderung wird nur in den seltensten Fällen und dann wohl nicht mit morphologischen Mitteln möglich sein. Ich habe in meiner früheren Arbeit darzulegen versucht, daß die Verbindung von mesenchymalen und parenchymatösen Veränderungen nicht mit einer Durchlässigkeitsänderung der Capillarmembran im Sinne von *Eppingers* Permeabilitätspathologie erschöpft ist, sondern daß mit der Durchlässigkeit und Stoffaustauschstörung eine Zirkulationsstörung innig und untrennbar verknüpft ist, die gesetzmäßig mit einer Tonus- und Lichtungsänderung, sowie einer Änderung des Wandgefüges der Capillaren einhergeht. Es ist das unbestrittene Verdienst *Rickers*, auf die Bedeutung derartiger von ihm auf nervale Reizungen bezogene Funktionsänderungen in terminalen Strombahngebieten für die Ernährung der anliegenden Gewebsteile durch veränderte Exsudation immer wieder hingewiesen zu haben. Die Durchlässigkeitsänderung der Endothelmembranen im Sinne der Permeabilitätspathologie *Eppingers* ist untrennbar von einer Durchblutungsänderung, ebenso wie die Vorstellungen *Schürmanns* über die Dysorie erst dann ihren richtigen Gehalt bekommen, wenn sie mit entsprechenden und zugeordneten Durchblutungsstörungen in Zusammenhang gebracht werden. Eine zu entwickelnde naturwissenschaftliche allgemeine Pathologie wird den korrelativen und untrennbaren Zusammen-

hang von Durchblutung, Durchlässigkeits- und Schrankenfunktionsstörung mit allen zugehörigen Teilfragen etwa physikalisch-chemischer Art und ihre Relationen zum Stoffwechsel der betroffenen Teilkörpersysteme und ihren formalen Umgestaltungen einen besonders wichtigen Platz einzuräumen haben. Es sind nun einmal für die mit einer (inner-vertierten) Blutstrombahn ausgestatteten lebendigen Organisationen sämtliche Lebensvorgänge von Art und Menge der örtlichen Durchblutung abhängig, wobei möglicherweise die Sauerstoffversorgung auch der Gefäßwandlelemente ausschlaggebend das weitere Geschehen auch bezüglich etwaiger Durchlässigkeitsänderungen beeinflusst. Auf jeden Fall führt die innige funktionelle Verknüpfung von Strombahnverhalten, Durchlässigkeitsänderung der Gefäßwände und verschiedenartiger Exsudation ins Gewebe zu einer stärkeren Beachtung auch der ungeformten Blutbestandteile und ihres Schicksals nach Verlassen der Blutgefäßwand und den sich daraus auf die Gewebelemente entwickelnden Folgen.

Diese Exsudationen, die nach ihrer Qualität und dem Eiweißgehalt von der Art der Durchblutungs- und Durchlässigkeitsstörung abhängig sind, erschöpfen sich jedenfalls nicht mit einer Flüssigkeitsansammlung in den pericapillären Gewebsspalten, sondern beeinflussen in hohem Maße den Stoffwechsel und damit auch das strukturelle Verhalten der zelligen Substrate und der Grundsubstanz. Ihre Aufnahme und Verarbeitung durch die Gewebsbestandteile ist ebenso wichtig, wie ihre Ablagerung in Gewebsspalten. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf die Gefäß- und Gewebsveränderungen nach örtlichen Kälteschäden, für die ich versucht habe, die Bedeutung derartiger Flüssigkeitsexsudationen in die inneren Gefäßschichten für die Pathogenese der sog. Endangitis obliterans aufzuzeigen. Spätere Fibrillationen im plasmatischen Exsudaten und Grundsubstanzen auch ohne Fibroblastenbildung sind für diesen Fall ebenso nachzuweisen, wie bei der Entwicklung von Sklerosen in entparenchymisierten Gitterfasergerüsten oder Gefäßwänden bei schweren Fällen von Icterus epidemicus.

Es ist seit *Rössle* und *Eppinger* üblich geworden, bei derartigen mit Flüssigkeitsexsudationen einhergehenden Durchblutungs- und Durchlässigkeitsänderungen von einer „serösen Entzündung“ zu sprechen. Ich halte es für richtiger, solange der Entzündungsbegriff nicht besser definiert werden kann, auf eine derartige Bezeichnung, die immer eine teleologische Bedeutung enthält, zu verzichten und sich mit der Kennzeichnung des Vorganges als einer Flüssigkeitsexsudation aus dem Blut zu begnügen. Die beim Vorliegen entsprechender Bedingungen austretende Blutflüssigkeit ist keinesfalls immer gleichartig beschaffen, oder in jedem Fall serös, sondern in engem Zusammenhang mit dem Grad und der Art der Durchblutungsänderung an der Strombahn und der Durchlässigkeitsänderung der Endothelmembran unterschiedlich, sowohl

bezüglich der Menge wie des Elektrolytgehaltes und der Teilchengröße der durchtretenden Eiweißkolloide. Ja, es ist keine Frage, daß auch fibrinogenhaltiges, also leicht gerinnungsfähiges Vollplasma austreten und in die Gewebe eintreten kann. Bei der Besprechung schwerer Leberschäden, die zum Bilde der akuten Atrophie führen, habe ich auch für den Fall des Icterus epidemicus auf derartige Exsudatbildungen hingewiesen. Vor allem kann ich, wenn ich ehrlich sein soll, gerade für die in Rede stehenden Veränderungen mit dem Begriff der „Entzündung“ vorerst wenig anfangen, da ich weder im Sinne der *Rössleschen* Entzündungsdefinition Beziehungen zur Reinigung des Gewebes von Fremdstoffen noch im Sinne *Aschoffs* u. a. zu Abwehrvorgängen überhaupt ausfindig machen kann. Und sofern dem Entzündungsbegriff nicht eine zielstrebige Bedeutung beigelegt werden kann, ist er überflüssig, wenn nicht gar irreführend. *Ricker* hat völlig recht, wenn er ihn im Rahmen seiner rein kausalen Relationen berücksichtigenden naturwissenschaftlichen Pathologie für unlogisch erklärt. Denn er erhält seinen Inhalt erst aus einer zumeist falsch verstandenen, weil zu sehr anthropomorphen finalen Betrachtung, die in Ausdrücken, wie Heilentzündung, Abwehrleistung und Fremdkörperreinigung besonders eindrucksvoll zur Geltung kommt; es sei denn, daß man Entzündung rein descriptiv und symptomatologisch mit Exsudation und ihren Folgen identifiziert und damit aus einem Arrangement verschiedenartiger korrelativer Teilvorgänge einen Besonderen betont heraushebt.

Es stellen vielmehr die zur Exsudation führenden örtlichen Blutumlaufstörungen und die mit ihnen vergesellschafteten Durchlässigkeitsänderungen der Endothelmembranen Vorgänge in einer kausal verknüpften Kette dar, die der gesetzmäßige Erfolg einer Reizung der erregbaren Strombahnelemente und damit einer Änderung der im Strombahngebiet bestehenden Systembedingungen sind und deren Leistung nicht durch ein irgendwie geartetes Ziel mitbestimmt wird. Sie sind in ihren verschiedenen Intensitätsgraden die einzige Reaktionsweise, deren Teilkörper von der Struktur terminaler Strombahngebiete auf Grund ihrer besonderen Struktur und Konstruktion fähig sind. Damit werden sie zu einer Grundreaktion ersten Ranges, ja zu der wichtigsten Systemstörung vaskularisierter Teilkörper überhaupt. Die Folgen der veränderten Durchblutung bezüglich Exsudation und Stoffwechseländerung (an Endothelien und Enchym) einschließlich Sauerstoffverwertung auf die zugehörigen Gewebsteile führen auch im anatomischen Substrat zu jenen Veränderungen, die als ausgebildete örtliche Krankheiten die klassischen Objekte der pathologischen Anatomie sind; aber erst das Wissen um die Reaktionsmechanismen der Durchblutungsstörung gestattet zu den ersten Anfängen morphologischer Veränderungen vorzustoßen und den Ablauf der Vorgänge in kausale Beziehungen zu bringen.

Die ganze Pathologie der akuten Enteropathien bei Durchfallserkrankungen des Darmes oder der akuten Nephropathien wird in ihrer morphologischen Ausgestaltung maßgeblich beherrscht von einer primären Durchblutungsstörung, deren Art die Zusammensetzung des austretenden Exsudates bestimmt, dessen Schicksal aber überall grundsätzlich gleich ist und nur durch die jeweilige Örtlichkeit und Gestaltung der betroffenen Systeme abgewandelt wird. Aus der gleichartigen Grundstörung entwickelt sich z. B. bei der Bacillenruhr der Formenkreis der serösen, hämorrhagischen und schorfbildenden Entzündung, in der Niere unter Berücksichtigung der besonderen Strombahnverhältnisse das der serösen, hämorrhagischen oder fibrinös-nekrotisierenden Glomerulonephritis, in der Lunge das der verschiedenartigen Pneumonien. Für den Fall der Leber ist dabei zu berücksichtigen, daß schon normologischerweise die spezifische Strombahn besondere Durchblutungs- und Durchlässigkeitsverhältnisse besitzt, die gegenüber anderen Örtlichkeiten erhöht ist; damit steht auch die dauernde Aktivierung von Capillarwandendothelien zu aktiven Mesenchymzellen (*Kupffersche Sternzellen*) und die eigenartige Gestaltung der Capillarwände in engster Beziehung. Es ist möglich, daß schon bei normalen Strombahnverhältnissen epitheliotoxische Stoffe aus dem Blut an die Leberzellen herantreten können, wenn sie eine entsprechende (kleine) Teilchengröße besitzen. Aber erst bei gesteigerter Durchlässigkeit wird mit einem Durchtritt von Viren und entsprechenden großmolekularen Teilchen zu rechnen sein. Folge einer erhöhten Liquordiapedese in der Leberstrombahn sind einmal Quellungen der Capillarwände an Grundsubstanz und Fibrillen, Schwellungen und Mobilisierungen der Zellen mit Neigung zur Ablösung („Capillaritis“), sowie Eintritt auch eiweißhaltiger Exsudatbestandteile in die Parenchymzellen selbst, die dadurch verschiedenartige Stoffwechselabartungen und Störungen in ihrem Fermentgeschehen erfahren werden, von der trüben Schwellung mit Eiweißspeicherung und Granulierung angefangen, bis zur vakuolär-hydropischen Degeneration, hyalin fibrinoiden Homogenisierung und Koagulationsnekrose.

Wegen der Rolle der Elektrolyte und Membrangleichgewichte dabei sei auf die wichtigen Ausführungen *Eppingers* verwiesen. Keinesfalls braucht jedenfalls eine erhöhte Exsudation ohne weiteres zur Auffüllung der *Disschen* Räume zu führen. Sie wird als Dauerzustand erst dann in Erscheinung treten, wenn aus im einzelnen verschiedenen Gründen eine Aufnahme des Exsudates in die Zellen und Zwischensubstanzen nicht stattfindet. Der Einfluß der in den capillären Gewebsspalten sich ansammelnden Exsudate wird sich in erster Linie in einer Störung der unter Sauerstoffwirkung ablaufenden Stoffwechselvorgänge der Leberzellen (epitheliotoxisch) auswirken und ihren autolytischen Zerfall durch Aktivierung eiweißspaltender Zellfermente einleiten. Wieweit die dabei

entstehenden Eiweißzerfallsprodukte ihrerseits in den gestörten örtlichen Kreislaufmechanismus eingreifen, ist eine ungeklärte Frage, die im Zusammenhang steht mit der Möglichkeit einer Auslösung der gesamten vaskulären Reaktionen von der Enchymseite her bei primär *dort* angreifenden Reizen. Durch diese nicht von der Hand zu weisenden Möglichkeit, die im Zusammenhang mit der Frage nach der Bedeutung der Veränderungen und Zellknospenbildungen an den Schaltstücken steht, wird das Problem sehr kompliziert. Auf jeden Fall aber liegt ein korrelatives Systemgeschehen vor, dessen einzelne Teilvorgänge kausal verknüpft sind und das durch Änderung der inneren Dynamik der Einzelglieder infolge einer Änderung der äußeren Bedingungen auch Form und Leistung der ganzen synergistischen Einheit modifiziert. Die Wiederherstellungsvorgänge sind Umpassungen innerhalb einer funktionellen Einheit, entsprechend der geänderten Systembedingungen, wobei neben dem Stoffwechselgeschehen auch die mechanischen Faktoren im Sinne von Abänderungen der Zugspannungen auf die Fibrillensysteme zu berücksichtigen sind.

Zusammenfassung.

Dem Krankheitsgeschehen bei dem Icterus epidemicus liegt eine akute Hepatopathie zugrunde, die mit Veränderungen an den *mesenchymalen und parenchymatösen Anteilen des Leberläppchens* einhergeht und mit Durchblutungsstörungen vergesellschaftet ist. Diese sind so beschaffen, daß es zu Durchlässigkeitsänderungen der Capillarwände mit Durchtritt von eiweißhaltiger Blutflüssigkeit ins Gewebe und davon abhängigen Stoffwechselstörungen der Capillarwand- und Leberzellen kommt. Die Leberzellschäden können zum Schwund und Untergang der Leberzellen besonders in den zentralen Läppchenabschnitten führen, wodurch es zur Entstehung entparenchymisierter Bezirke unter Erhaltung der Gerüststruktur kommt. In schweren Fällen, bei denen die Zirkulationsstörung bis zur Stase gesteigert sein kann, entwickeln sich ausgedehnte, sehr akut ablaufende Gewebsuntergänge, die im hepatischen Koma unter dem Bilde der akuten toxischen Leberatrophy zum Tode führen. Der Ikterus ist in der Hauptsache ein hepatocellulärer Resorptionsikterus mit Übertritt von Galle aus den Leberzellen in die Lymphspalten und das Blut. Daneben bestehen auch noch Störungen in der Gallenfarbstoffverarbeitung und Ausscheidung. Daß die Noxe, die für die Zirkulationsstörung verantwortlich zu machen ist, zusätzlich durch toxische Einwirkungen auf das Enchym für einen Teil der degenerativen Leberzellveränderungen von Bedeutung ist, muß im Auge behalten werden.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung des Manuskriptes ist mir die Arbeit von *Axenfeld* und *Brass*¹ bekannt geworden, in der über die histologische Untersuchung

¹ *Axenfeld* u. *Brass*: Frankf. Z. Path. 57, H. 2.

von Leberpunktaten berichtet wird, die von Kranken mit Icterus epidemicus und catarrhalis stammen. Die Ergebnisse dieser schönen Untersuchungen stimmen auch bezüglich feinerer Einzelheiten, z. B. betreff der Leberzellveränderungen und der Bildung hyaliner Körperchen mit meinen Befunden überein, so daß an der Allgemeingültigkeit der aufgedeckten Leberbefunde beim Icterus epidemicus kaum ein Zweifel mehr bestehen kann. Die Autoren folgen auch unter ausdrücklicher Berufung auf meine erste Mitteilung meinen pathogenetischen Gedankengängen über die Beziehungen zwischen Strombahnänderungen und Gewebsverhalten, sowie meinen Ausführungen über die diagnostischen Grenzen der anatomischen Pathologie und vertreten damit eine Grundeinstellung, um deren Anerkennung ich mich wiederholt bemüht habe. Was mich freilich mehr als die Bestätigung eigener konkreter und sachlicher Feststellungen in der Arbeit von *Axenfeld* und *Brass* beeindruckt, ist die erwiesene Brauchbarkeit der bioptischen Untersuchung von Leberpunktaten. Wer sich an der Front oder in der Heimat um die Klarstellung der pathologischen Anatomie des Icterus epidemicus bemüht hat, weiß wie außerordentlich schwierig es ist, brauchbares Untersuchungsgut durch Leichenöffnungen zu gewinnen. Ist es doch stets ein Zufall, wenn ein leichter oder mittelschwerer Krankheitsfall durch ein interkurrentes Ereignis zu Tode kommt und die Obduktion solcher Fälle sachkundig durch einen Pathologen durchgeführt werden kann. Jedem einzelnen der von mir obduzierten Fälle ist mühsam nachgespürt worden. Die Möglichkeit zu Leberpunktionen am Lebenden ist uns unter den gegebenen Umständen verschlossen gewesen. Umso eindrucksvoller zeigen die Ergebnisse von *Axenfeld* und *Brass*, daß durch systematischen Ausbau der Leberpunktion am Lebenden, wie sie durch schwedische Autoren angebahnt ist die pathologische Anatomie der Lebererkrankungen rascher und erfolgreicher gefördert werden wird als es je durch Untersuchungen von Leichenorganen durch den pathologischen Anatomen geschehen kann. Ich erwarte, daß die Leberpunktion bald ebenso wie die des Knochenmarks und der Lymphdrüse eine leicht und gefahrlos zu handhabende klinische Untersuchungsmethode sein wird und man in Zukunft des pathologischen Anatomen und des Leichengutes immer mehr wird entraten können. Der Fachpathologe wird seine Arbeit darnach einzurichten haben.

Literaturverzeichnis.

Bormann, F. v.: Erg. inn. Med. 58, 201 (1940). — *Eppinger, H.*: In *Krauss-Brugsch*' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. VI/2, S. 97: Berlin-Wien 1918. — Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — *Eppinger, H.*, *Kaunitz* u. *Poppner*: Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — *Fischer, W.*:

Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. V/1, S. 569, 1930. — *Hanser: Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. V/1, S. 132, 1930. — *Helmke: Virchows Arch.* **304**, 255 (1930). — *Herzheimer: Beitr. path. Anat.* **72**, 56, 394 (1924). — *Holler: Dtsch. med. Wschr.* **1942 II**, 724. — *Iversen, P. u. K. Roholm: Acta med. scand. (Stockh.)* **102**, 1 (1939). — *Krarup, N. u. K. Roholm: Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1941**, 68. — *Acta med. scand. (Stockh.)* **108**, 306 (1941). — *Manke, Siede u. Gärtner: Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh.* **3**, 190 (1942). — *Masshoff: Verh. dtsch. path. Ges. 30. Tagg* **1937**, 325. — *Rössle: Schweiz. med. Wschr.* **1929 I**, 4. — *Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 5, S. 338, 1930. — *Virchows Arch.* **291**, 1 (1933). — *Roholm, K., N. B. Krarup u. P. Iversen: Erg. inn. Med.* **61** (1942). — *Siede u. Meding: Klin. Wschr.* **1941 II**, 1065. — *Siegmund: Zbl. Path.* **78**, H. 1 u. 2 (1941). — *Münch. med. Wschr.* **1942 I**, 463. — *Zinck: Pathologische Anatomie der Verbrennung. Jena* 1940. — *Z. Kinderheilk.* **62**, 782 (1941).