

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. J. ÁNGYÁN) und dem Pathologisch-Anatomischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. B. ENTZ) in Pécs, Ungarn.

Ein seltener klinischer Fall von Hypoprothrombinämie.

Von

JÁNOS DEÁK und LÁSZLÓ KÁDAS.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juni 1951.)

Bei Durchsicht des Schrifttums über die Blutgerinnungsstörungen zeigt sich, daß die Blutgerinnungstheorie von MORAWITZ (1904) wesentliche Änderungen erfahren hat. Zur Zeit sind bereits sehr viele Komponenten bekannt, welche für die normale Gerinnung unbedingt notwendig sind. Es ist wohl nicht übertrieben, wenn man die Zahl der unerlässlichen Faktoren bzw. Substanzen der normal verlaufenden Blutgerinnung mit etwa 20—28 veranschlagt. Das Prothrombin, dessen Begriff und Bestimmung mit QUICKS Namen eng verknüpft ist, nimmt im Mechanismus der Blutgerinnung sozusagen eine Zentralstellung ein. Es bildet sich in der Leber in Gegenwart von K-Vitamin. Seine Menge schwankt im Blut innerhalb ziemlich weiter Grenzen; solange nicht bis ungefähr 80% davon verlorengehen, ist die normale Gerinnung gesichert.

Nun erhebt sich die Frage: Durch welche Erscheinungen wird ein Absinken des Blutprothrombinspiegels herbeigeführt?

Bekanntlich ist bei Neugeborenen eine ausgesprochene Senkung des Prothrombinspiegels zu beobachten, die in den ersten 3 Tagen zunimmt, sodann allmählich zur Norm ansteigt. Die Ursache dieser Erscheinung ist schon bekannt.

Eine durch K-Vitaminmangel veranlaßte Verminderung des Prothrombingehaltes kann zufolge verschiedener Faktoren eintreten: bei mangelhafter bzw. unzulänglicher Ernährung, bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals, wenn neben normaler K-Vitaminaufnahme eine Resorptionsstörung vorliegt, so u. a. in Fällen von Colitis mucosa und ulcerosa, Amöbendysenterie, chronischer Diarrhoe, Sprue, Speiseröhren- und Pylorusstenose, schlecht funktionierender Gastrostomie, hohem Dünndarmverschluß, hoher Ileostomie, ferner bei mehrfachen Strikturen, Gallenfisteln und langdauerndem Erbrechen.

Auch Leberschädigungen (Cirrhose, chronische Hepatitis) können einen Abfall des Prothrombinspiegels herbeiführen. Außerdem pflegt bei Obturationsileus in der 2.—3. Erkrankungswoche der Prothrombingehalt abzunehmen, ferner Gallenstein, Gallenblasen- und Pankreaskrebs, Gallengangsverschluß als Folge von Lymphknotendruck.

Auch bei Tuberkulose wird die Erniedrigung des Prothrombinspiegels beschrieben. Mehrere Verfasser berichten darüber, daß in Fällen von Lungentuberkulose der Prothrombinspiegel bei Blutenden in 53% und bei Nichtblutenden in 33% herabgesetzt war. Über die Erfolge der K-Vitaminzufuhr bei Lungenblutungen gehen die Auffassungen auseinander.

Medikamente können ebenfalls eine Verminderung des Prothrombingehaltes verursachen; als das bekannteste Beispiel dafür dient das Dicumarol. Die Dicumaroldarreichung führte infolge schweren Prothrombinmangels auch mehrfach zum Tode, wobei er insbesondere durch Gehirn-, Magen-Darmtrakt- und Nierenblutungen erfolgte (in den meisten Fällen bei subakuter bakterieller Endokarditis). Auch die den Prothrombinspiegel herabsetzende Wirkung sonstiger Substanzen ist beachtenswert. COMMANDER, SHEPARD-SHAPIRO u. a. beschreiben eine solche Wirkung nach höheren Dosen von Na salicylic. bzw. Acid. acetylosalicyl.; obige Verff. halten sogar bei größeren Gaben die gleichzeitige Zufuhr von K-Vitamin für unerlässlich. C. T. ASWORTH und J. F. MCKEMIE teilen 2 Fälle mit, wo als Todesursache allem Anschein nach eine Blutung vorlag, welche nach Salicyldarreichung infolge von Prothrombingehaltabnahme eingetreten war. In dem einen Fall erhielt die 20jährige Pat. 2 Tage lang je 10 g Na salicyl. i.v., sodann einen Tag lang die gleiche Menge per os. Der Tod erfolgte unter hochgradigen Erregungs- und Hirnerscheinungen; bei der Sektion fanden sich Gehirn-, Lungen-, Peritoneal-, Mesenterial-, Perikard-, Darm-, Haut- und Rückenmarksblutungen. In dem 2. Fall erhielt das 4monatige Negerkind wegen eines Fieberzustandes von der Mutter 4stündlich je eine halbe Tablette (0,17 g) Acid. acetylosalicyl. Der Tod trat unter Dyspnoe und Krämpfen ein. Die Sektion zeigte ausgedehnte Lungen- und Gehirnblutungen. Die Todesursache war hierbei ebenfalls das Absinken des Prothrombinspiegels. Auch nach Digitalisgaben wurde mehrfach eine geringgradige Verminderung des Prothrombingehaltes beobachtet. LEO A. PIRK und REHA ENGELBERG sahen nach Chininsulfatgaben von 0,33 g pro die einen beträchtlichen Abfall des Prothrombinspiegels; sie empfehlen daher bei Malariaküren die kombinierte Zufuhr von K-Vitamin.

Es sei noch eine Senkungsform des Prothrombinspiegels angeführt, namentlich die idiopathische bzw. familiäre Hypothrombinämie. Der erste einschlägige Fall wurde 1941 von RHOADS und FITZHUGH mitgeteilt; unter den seitdem veröffentlichten 13 Fällen erwies sich das K-Vitamin nur einmal als wirksam. Von den 13 Kranken war der älteste 29, der jüngste 1 Jahr alt. In den meisten Fällen ist es aber nicht ganz eindeutig, ob die Erkrankung durch den Mangel an Prothrombin, oder durch das Fehlen irgendeines sonstigen Faktors ausgelöst wurde.

Nach Vorausschickung obiger Ausführungen erscheint es uns lohnend, einen vor nicht langer Zeit beobachteten, sowohl klinisch wie auch pathologisch-anatomisch eingehend bearbeiteten Fall unserer Klinik nachfolgend ausführlich zu schildern.

M. Cs., 63jähr. Mann. Klinikaufnahme am 4. 3. 50. Nie ernstlich krank gewesen; Geschlechtskrankheiten nicht erinnerlich. Täglicher Weingenuß nach eigener Aussage durchschnittlich 1 Liter, nach Angaben seiner Angehörigen 2 bis 3 Liter. Vor 3 Wochen setzten angeblich Influenzaerscheinungen ohne Fieber ein. Der behandelnde Arzt verordnete Adigan sowie Myovertropfen und gab ihm 2 Sulfolein-Injektionen. 3 Tage vor der Aufnahme traten in der linken Knöchelgegend, sodann am rechten Arm blaue Flecke in Erscheinung, ohne daß er sich

zuvor angeschlagen hatte. Es zeigte sich Hämaturie, der weder Schmerzen noch Harnstörungen vorausgegangen waren. Der Kranke gibt ferner an, daß er in den letzten Jahren — trotz normaler Ernährung und vollkommen mangelfreier Diät — allmählich immer mehr abmagerte. Seit etlichen Jahren bemerkt er, daß nach Verletzungen das Blut zuweilen noch 1—2 Tage lang weitersickert. Er weiß von keiner Hämophilie in der Familie. Eine Schwester von ihm menstruierte immer sehr lange und mit überaus starken Blutungen; es zeigten sich aber niemals blaue Flecke an der Haut.

Aufnahmebefund: Mäßig entwickelter, magerer, verfallener Mann. In der rechten Ellbogenbeuge, im äußeren Abschnitt der rechten Lumbalgegend und an

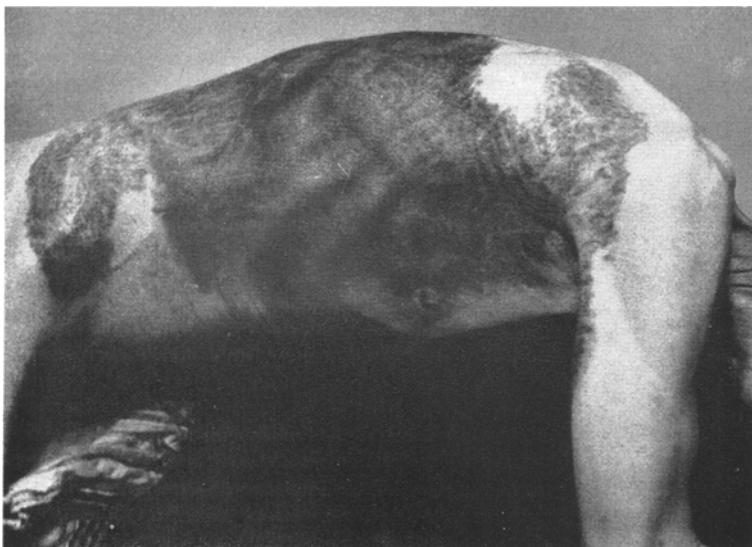


Abb. 1.

beiden Unterschenkeln hinten, sowie am linken Fußrücken sind in markstück- bis kindshandflächengroßen Hautgebieten scharf abgegrenzte, grünlichblaue Verfärbungen sichtbar. Brustkorb emphysematös. Peripherie Gefäße sklerotisch. Blutdruck 150/80 mm Hg. Die ziemlich derbe Leber ist bei tiefer Atmung gerade erreichbar. Die hämatologischen Untersuchungen ergeben — von Leukocytose abgesehen — keine Veränderung. Harn makroskopisch blutig tingiert.

Vom 2. Beobachtungstag an steigt die Temperatur allmählich immer höher; Maximaltemperatur — nach vorausgegangenem Schüttelfrost — 39,9° C. Wiederholte Hämokulturen, sowie Typhus- und Bang-Agglutination negativ. Am 5. Tage tritt in einem großen Gebiet der rechten Thoraxhälfte eine stark ausgedehnte subcutane Blutung auf (s. Abb. 1). Zugleich setzen nach geringfügigem Anschlagen auch in dem suprasternalen Hautgebiet Blutungen ein. Die makroskopische Hämaturie besteht unverändert fort. Anderwärts (Auswurf, Kotentleerung, Augenhintergrund) ist jedoch keine Blutung wahrnehmbar. Die Erythrocytenzahl sinkt auf 2,12 Millionen, der Hämoglobingehalt auf 40% herab. Nachdem die Blutungen durch sämtliche hämatologische Untersuchungen keine Erklärung gefunden haben, bestimmen wir die Prothrombinzeit nach SOULIER. Es zeigt sich nach dieser Methode auch nach 4 min keine Gerinnung; bei der Kontrolle nach 24 sec. Dem-

zufolge ist im Blute des Pat. fast gar kein Prothrombin vorhanden. Wir verabreichen nun täglich 0,02 g K-Vitamin. Am nächsten Tag ist die Hämaturie bloß mikroskopisch sichtbar; die Prothrombinzeit beträgt nach SOULIER 48 sec, bei der Kontrolle 37 sec. Nach 4 Tagen hört auch die mikroskopische Hämaturie auf. Prothrombinzeit nun 48 sec, Kontrolle 38 sec. Es zeigen sich keine neueren subcutanen Blutungen mehr; in bezug auf die älteren sind die bekannten Verfärbungen feststellbar. Angesichts der hohen Temperaturen leiten wir eine Penicillintherapie mit 160 000 E pro die ein. Danach Subfebrilität; da nach Abbruch der Penicillingaben die Temperaturen von neuem ansteigen, setzen wir die Penicillinbehandlung fort. Unter sämtlichen angestellten laboratorischen und sonstigen Untersuchungen erweist sich nur eine einzige Leberfunktionsprüfung als positiv: die Cadmiumprobe.

Der Kranke erhält 3 Wochen lang K-Vitamin. Während dieser Zeit weicht die Prothrombinzeit von den obigen Werten kaum ab. Auch nach Aufhören der Therapie zeigt sich fast gar keine Veränderung, weder nach SOULIER, noch nach QUICK. Abgesehen von etlichen geringeren subcutanen Blutungen stellen sich keine größeren Blutungen ein; auch mikroskopische Hämaturie ist nicht feststellbar. Die Erythrocytenzahl steigt nach Sistieren der Blutungen. Der Allgemeinzustand verschlechtert sich allmählich. Inzwischen nehmen wir bei der Schwester des Pat. (s. die Anamnese) eine Bestimmung der Prothrombinzeit vor; es ergeben sich dabei Normalwerte. In der Folge wird der Kranke mit Transfusion und längere Zeit mit C-Vitamin (300 mg pro die) behandelt. Es zeigen sich Gliederschmerzen, später Schmerzen in der Brustbeinregion bzw. längs der Rippen. Die Knochen sind auch druckempfindlich. Die dem Verlauf der Crista ilei entsprechend wiederholt durchgeführte Knochenmarkspunktion bleibt erfolglos; es ergibt sich kein Knochenmark, die Nadel gelangt in ein festes Knochengewebe. Bereits zu Beginn unserer Beobachtungen wurden über die unteren Dorsal- und Lendenwirbel Röntgenaufnahmen gemacht. An den Dorsalwirbeln zeigt die Seitenaufnahme runde, fleckige, unregelmäßig geformte Knochendefekte, die jedoch den Wirbelkörper nicht durchbrechen. An den Lendenwirbeln, im Beckengürtel, besonders am Os ischii wechseln erbsen- bis bohnengroße, gefleckte, derbe, stark kalkhaltige Flecke mit verwaschen begrenzten Knochenzeichnungen und stellenweise gleichfalls mit linsen- bis bohnengroßen runden Knochendefekten ab. Auf den zugleich hergestellten Rippenaufnahmen ist der Knochen im allgemeinen spärlicher, doch stärker gezeichnet; es finden sich an zahlreichen Stellen weizenkornngroße, rundliche unregelmäßig geformte Defekte. Die Ätiologie der Knochenveränderungen lässt sich auf diesen Aufnahmen noch nicht klarstellen; das Bild gleicht der Osteoporose bzw. der senilen Osteoatrophie.

Der Kranke wird im Laufe der Beobachtungsdauer aus der Klinik zweimal entlassen; der Allgemeinzustand weist nach jeder neuerlichen Aufnahme eine Verschlimmerung auf. Es stellen sich unterdessen Miktionsschwerden ein; auf der urologischen Abteilung legt man wegen der Prostatahypertrophie einen Dauerkatheter ein (es ist kein Tumor tastbar). Die abermaligen Röntgenaufnahmen (Schädelknochen, Wirbel, Becken, Oberarm) zeigen bereits in stark auffälliger Weise carcinomatöse Veränderungen mit einer Knochenverdickung ausgesprochen osteoplastischen Charakters. Die obigen Veränderungen sind insbesondere im Beckengürtel mit mehr oder minder großen osteolytischen, unregelmäßig geformten Flecken untermischt (s. Abb. 2). Die von uns eingeschlagene Follikulintherapie hat keine Besserung im Gefolge. Es treten über dem ganzen Körper heftige Knochen- schmerzen auf; im Oktober zeigen sich in der Thorax- und Bauchhaut linsen- bis erbsengroße derbe Knötchen. Über dem linken Zwerchfell kommt ein Exsudat zum Vorschein. Am 8. November Tod.

Anläßlich der ersten klinischen Beobachtung des Kranken nahmen wir in bezug auf die Ursache der Hypoprothrombinämie — obgleich unter den Leberfunktionsprüfungen nur die Cadmiumprobe positiv war — auf Grund der Anamnese und des Tastbefundes der Leber eine infolge von chronischem Alkoholismus aufgetretene Lebercirrhose, eine schwere Leberschädigung an, indem wir auch die Änderungen der Darmresorptionsverhältnisse in Betracht zogen. Gegen diese Überlegung würde der Umstand sprechen, daß im Anschluß an die nicht seltene und klinisch scharf umschriebene Lebercirrhose eine so hochgradige Erniedrigung des Prothrombinspiegels in der Regel nicht zu beobachten

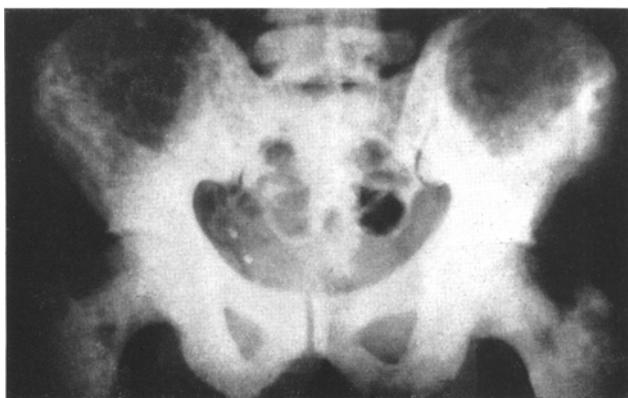


Abb. 2.

ist, und daß wir auch keine einschlägigen Literaturhinweise verzeichnet gefunden haben. Es wäre noch denkbar gewesen, daß in der durch den Alkohol bereits schwer geschädigten Leber die ohnedies in verminderterem Grad funktionierende Prothrombinsynthese durch irgendeinen interkurrenten und uns unbekannten Umstand eine plötzliche Lähmung erlitten hätte. Bei der zweiten klinischen Beobachtung steht bereits die im Knochensystem vorliegende Tumorgeneralisation unbekannter Genese im Vordergrund, die vermutlich von der Prostata ausgegangen war. Fast das gesamte Knochensystem ist von den Metastasen durchsetzt. Es läßt sich denken, daß in der Tumorgeneralisation auch die Leber nicht ausgeblieben ist; so dürften die darin auftretenden Metastasen in dem ohnehin geschädigten Organ zum Abfall bzw. zum vollständigen Aufhören der Prothrombinsynthese beigetragen haben. Es ist jedoch höchstwahrscheinlich, daß im Zustandekommen der Hypothrombinämie dem letztgenannten Umstand keine entscheidende Rolle zufällt. Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs bzw. der Symptome sind wir der Meinung, daß der damalige Fieberzustand unbekannter Herkunft durch die Tumorgeneralisation ausgelöst wurde; damit hing die erneute

schwere Schädigung der ohnedies schon geschädigten Leber zusammen. Es ist sonderbar, daß die hochgradige Senkung des Prothrombinspiegels nach langdauernder Zufuhr großer K-Vitamin-Gaben, sodann nach Aufhören der Therapie längere Zeit nicht wieder zu beobachten war. Es zeigten sich bloß zeitweise geringe subcutane Blutungen. In Verbindung damit ist es anzunehmen, daß nicht nur die prothrombinbildende Funktion der Leber gestört war, sondern daß auch das zur Prothrombinerzeugung nötige K-Vitamin nicht vorhanden war, bzw. daß möglicherweise die Resorptionsverhältnisse eine Änderung erfahren haben. Nach Einführung einer großen K-Vitamin-Menge in den Organismus kam es auf irgendeine Weise dennoch zur Prothrombinbildung, was im Sistieren der Blutungen zum Ausdruck kam. Bezüglich der Ursache der Hypoprothrombinämie sind wir demnach bloß auf Vermutungen angewiesen (schwere Leberschädigung, K-Avitaminose, bzw. Störung der K-Vitamin-Resorption), aber wir können darauf keine entschiedene Antwort geben. Auf Grund der nicht erwiesenen Pathogenese könnte auch das Krankheitsbild der sog. idiopathischen bzw. familiären Hypoprothrombinämie in Frage kommen; es ließ sich jedoch keine familiäre Beziehung ermitteln. Letzten Endes erscheint ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hypoprothrombinämie und der Tumorgeneralisation am wahrscheinlichsten.

Nach Abschluß unserer klinischen Beobachtungen erwarteten wir — gerade auf Grund obiger Auseinandersetzungen — mit besonderem Interesse den Sektionsbefund bzw. die histologischen Untersuchungen. Das Resultat der letzteren besprechen wir nachfolgend.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: 170 cm hoher kachektischer Mann. An der Thorax- und Bauchhaut finden sich zerstreut vereinzelte linsen- bis bohngroße, derbe, mit der Hautfarbe übereinstimmende, ab und zu cyanotische Knötchen, deren Schnittfläche gleichfalls weiß ist. Die mit dem Gehirn in Berührung stehende Innenfläche der harten Hirnhaut ist in ihrer ganzen Ausdehnung uneben, höckerig, mit ineinander überfließenden, flachen, mohnkorn- bis linsengroßen, ziemlich derben, bald gräulichweißen, bald fahlgelben Knötchen eingestreut. Es sind auf der dem Herzen zugewandten Seite des parietalen Perikardblattes, auf beiden Seiten der Pleurablätter, an einzelnen Stellen zerstreut, anderwärts in inselartigen Gruppen, auf der Luftröhrenschleimhaut vereinzelt, mit denen der harten Hirnhaut völlig übereinstimmende Knötchen vorhanden. Den ganzen Aortenverlauf entlang, sowie auch retroperitoneal sind die Lymphknoten vergrößert, bohnen- bis haselnußgroß, an einzelnen Stellen perlenschnurartig aneinandergereiht, ziemlich fest, auf der Schnittfläche gräulichweiß oder fahlgelb gefleckt. Auf der unteren Vorderfläche des linken Lungenunterlappens findet sich ein haselnußgroßer, ziemlich derber, scharf umschriebener, das Brustfell vorwölbender, auf der Schnittfläche gräulichweiß und fahlgelb marmorierter Knoten. Die Prostata ist kastaniengroß, von mäßig höckeriger Oberfläche, hängt mit der Umgebung nicht eng zusammen, ist derb, zähe, auf der Schnittfläche von normaler Farbe, ab und zu mit landkartenförmigen fahlgelben Gebieten und dünnen Streifen untermischt. Sämtliche Knochen haben durchwegs ihre Gestalt beibehalten, sind jedoch auffallend schwer,

derb, dick. Rotes und gelbes Knochenmark sind gleicherweise nahezu völlig verschwunden; an Stelle der beiden findet sich eine derbe Knochensubstanz, in welche erbsen- bis haselnußgroße, scharf umschriebene, gräulichweiße bzw. fahlgelbe Knötchen von markartiger Konsistenz eingebettet sind. — Überdies ist auf der Kleinhirnbasis, im Kleinhirn-Brückenwinkel, sowie auch auf der Brückenbasis zwischen den weichen Hirnhäuten eine sich flach ausbreitende Blutung vorhanden. Es besteht eine konfluierende Herdpneumonie des rechten Lungenunterlappens, ein Bronchialkatarrh, eine fettige Degeneration des Nierenkanälchenepithels und ein chronischer Katarrh der Harnblasenschleimhaut. — Bei makroskopischer Beobachtung der Leber zeigt sich das Bild der Muskatnussleber, obgleich die Verfettung hochgradiger ist als es hierbei in der Regel zu sein pflegt.



Abb. 3.

Es gelangen sämtliche Organe mit geschwülstiger oder sonstiger pathologischen Veränderung zur histologischen Untersuchung; ferner werden Stücke aus allen endokrinen Drüsen excidiert und diese in Carnoy-Lösung sowie in 8%igem Formol gehärtet, sodann in Paraffin eingebettet, wobei folgende Färbungsmethoden Anwendung finden: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Scharlach R, Methylgrün-Pyronin und Jodsäure-Leuko-Fuchsinfärbung nach MACMANUS.

Vor allem wird die Vorsteherdrüse gründlich untersucht. Obgleich diese bei makroskopischer Besichtigung nicht den Eindruck eines schwer erkrankten Organes macht, läßt sich darauf unter dem Mikroskop keine normale Substanz erkennen, insofern die stellenweise noch erkennbaren Drüsengänge in grobfaseriges, hier und da in schwieliges Bindegewebe eingebettet sind; das Epithel ist in 2 bis 3 Reihen angeordnet. Beim ersten Anblick zeigt die Geschwulst an einzelnen Stellen vorwiegend das Bild eines gewöhnlichen, gutartigen Adenoms (s. Abb. 3). Erst nach genauer Prüfung erweist es sich, daß die kubischen, mit chromatinreichem Kern und ziemlich dunklem Plasma versehenen schaumigen Zellen an den meisten Stellen in intensiver Teilung begriffen sind, ja sogar in die Lymphwege einbrechen. An anderen Stellen wiederum sind auch feste Epithelnester zu sehen. Es gibt aber auch Geschwulstpartien mit völlig abweichenden Zellen. Diese sind eher länglich, zylinderförmig; der rundliche, chromatinreiche Kern ist in der Mitte gelagert, das Plasma färbt sich aber nur spärlich und ist fein schaumig strukturiert. Das histologische Bild hat eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Hypernephrom (GRAWITZSche Geschwulst). Hierbei ist eine Zellteilung und das Weitergreifen des Tumors auf dem Wege über die Lymphzirkulation wahrnehmbar. Die Me-

tastasen bestehen zum überwiegenden Teile aus solchen Zellen mit hellem Plasma, vorzugsweise in den Lymphknoten und an der Dura mater. Die Metastasen in Haut, Lunge und in den serösen Häuten weisen beide Tumorzellarten auf. Bei Färbung der Primärgeschwulst und auch der Metastasen mit Scharlach R auf Fett erweist sich, daß die hellen Tumorzellen durchwegs, doch auch die kubischen Zellen zum überwiegenden Teil eine erhebliche Fettmenge enthalten. Diese nicht besonders häufige Form des Prostatakrebses wird als Carcinoma xanthomatosum bezeichnet (s. Abb. 4). Die Untersuchung der Knochenmetastasen ergibt fast überhaupt kein funktionsfähiges Knochenmark mehr. An Stelle der Marksubstanz finden sich überall normal gebaute Knochenleisten und feste Knochenbälkchen. Zwischen den letztgenannten, sowie in diese gleichsam eingebettet, sind in mehr

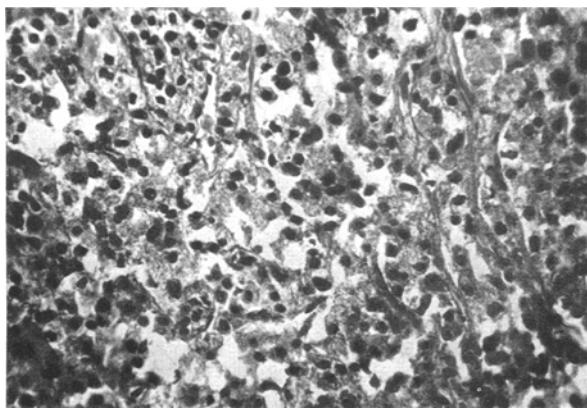


Abb. 4.

oder minder großen Inseln Tumorzellen mit ausschließlich hellem Plasma gelagert. Längs der Knochenbalkenränder sind in großer Anzahl Knochenbildungszellen anzutreffen, zum Zeichen, daß aus dem Bindegewebe des Tumorstromas die endesmale Knochenbildung in lebhaftem Tempo vor sich geht.

Auf Grund des Gesagten unterliegt es keinem Zweifel, daß in den Knochen von der Prostata herrührende knochenbildende Krebsmetastasen vorliegen, und zwar in so großer Anzahl, wie es im Schrifttum nur selten verzeichnet worden ist.

Wir unterziehen die Leber einer genauen histologischen Untersuchung. Bereits bei der gewöhnlichen Färbung mit Hämatoxylin-Eosin ist an der Randzone der einzelnen Leberläppchen die Verfettung der Zellen auffällig, während am Kern der weiter einwärts liegenden Zellen die für Nekrose typischen Gewebsveränderungen erkennbar sind. Das Plasma dieser Zellen ist stellenweise homogen, anderwärts feingekörnt, oder vacuolär. Von Tumor- bzw. Entzündungsscheinungen ist keine Spur zu finden. Bei Färbung nach VAN GIESON ist im ganzen der Umstand augenfällig, daß auch die geringe Bindegewebsmenge zwischen den Leberläppchen fast vollkommen verschwunden und ihre Stelle von mehr oder minder großen Hohlräumen eingenommen ist. Bei Färbung

mit Scharlach R wird es offenbar, daß das Leberparenchym größtenteils zugrunde gegangen ist, da die Randzellen der Lappen zu einem einzigen großen Fettropfen umgewandelt worden sind, während das Plasma der mittleren Zellen mit zahlreichen mehr oder minder großen Fettkugelchen gefüllt ist (s. Abb. 5).

Im Laufe der jüngsten Forschungen sind wir in den Besitz von mehreren sehr wertvollen histochemischen Methoden gelangt, mit deren Hilfe wir uns über die Funktion bzw. biologische Aktivität der einzelnen Zellen, Gewebe und Organe gut orientieren können. Nach Carnoy-Fixie-

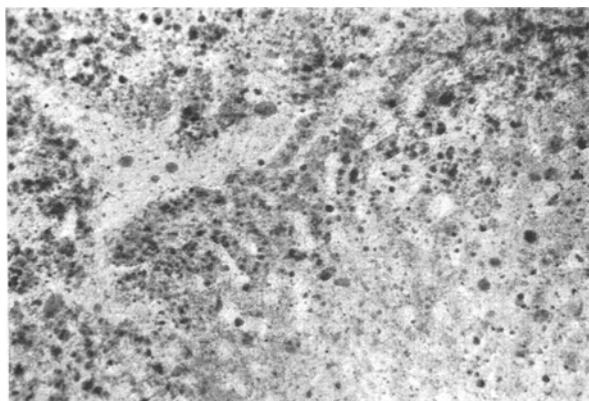


Abb. 5.

rung und Methylgrün-Pyroninfärbung zeigt sich ein genaues Bild über die Anwesenheit und Tätigkeit der in Zellkern, Nucleolus und Plasma vorliegenden Nucleinsäuren. Im Sinne unserer biochemischen Kenntnisse wird die Synthese eines jeden einzelnen Enzyms durch die entsprechende Nucleinsäure in Gang gesetzt. Dieses Enzym erzeugt die entsprechende Zellfunktion. Die Behandlung der Leber nach obigem Verfahren ergibt in den völlig verfetteten Zellen ein negatives Resultat, als Zeichen dafür, daß die Zellen vollkommen zugrunde gegangen sind. In manchen mittleren Zellen der Leberläppchen gibt der Nucleolus noch eine ausgesprochene Reaktion; Kern und Plasma zeugen jedoch fast überall von einer starken Beeinträchtigung bzw. vom vollständigen Ausfall der biologischen Aktivität.

Nach unseren heutigen Kenntnissen sind die Kohlenhydrate nicht nur als Reservenährstoffe von Belang, sondern sie sind auch am Aufbau der Zellstruktur und an dem der eine spezielle Funktion erfüllenden Eiweißkörper beteiligt (Nucleinsäuren, Hormone usw.). Unsere Leberuntersuchungen nach der Methode von McMANUS ließen erkennen, daß die an die Eiweißkörper gebundenen wichtigen Kohlenhydrate voll-

kommen fehlten. Wir schlossen daraus, daß die Leber ihre spezielle, mannigfache Tätigkeit überhaupt nicht bzw. kaum erfüllen konnte.

Die weiteren histologischen Untersuchungen bestätigten in jeder Hinsicht die Herdpneumonie und die Verfettung des Epithels der gewundenen Nierenkanälchen. Die endokrinen Drüsen und die übrigen Organe wiesen histologisch keine pathologischen Veränderungen auf.

Nach Vergleich des klinischen Bildes mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchungen erscheint es nunmehr unbestreitbar, daß die zur Beobachtung gekommene hochgradige Senkung des Prothrombinspiegels mit der im Laufe der klinischen Beobachtungen angenommenen schweren Schädigung des schon ursprünglich geschädigten Lebergewebes, d. h. mit der neuerlichen Tumorgeneralisation in Zusammenhang steht, bzw. als deren Folgeerscheinung anzusehen ist.

Zusammenfassung.

Der vorliegende, im Anschluß an die Besprechung der einschlägigen Literaturangaben beschriebene Fall von Hypoprothrombinämie erscheint von mehreren Gesichtspunkten aus beachtenswert:

1. Der Fall ist selten als Hypoprothrombinämie, die nach der Meinung der Verff. mit der Tumorgeneralisation bei der schon zuvor alkoholgeschädigten Leber in Verbindung steht, als Folgeerscheinung der durch die im Blut kreisenden Substanzen ausgelösten erneuten schweren Schädigung; 2. selten ist der Fall auch als Carcinoma xanthomatosum prostatae und 3. eine von dem letzteren ausgehende, sich auf das gesamte Knochensystem erstreckende Generalisation von ungewöhnlichem Ausmaß.

Literatur.

ASWORTH and KEMIE: J. Amer. med. Assoc. **126**, 806. — BRACHET: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1933 (1940). — Archives de Biol. **13**, 207 (1942). — COMMANDER: J. Amer. med. Assoc. **131**, 209. — FARBER and MILLER: J. Amer. med. Assoc. **24**, 532. — McMANUS: Nature (Lond.) **158**, 202 (1946). — PIRK and REHA-ENGELBERG: J. Amer. med. Assoc. **128**, 1093. — QUICK, J.: J. Amer. med. Assoc. **110**, 1658. — J. Labor. a. clin. Med. **33**, 819 (1948); **34**, 1203 (1949). — SHEELY, R. F.: J. Amer. med. Assoc. **117**, 1603. — SHEPARD and SHAPIRO: J. Amer. med. Assoc. **125**, 546.

Dr. LÁSZLÓ KÁDÁS, Kóronctani Intézet, Pécs (Ungarn), Dischka Gy u. 5.