

Aus der I. Med. Univ.-Klinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. LAUDA).

Über aspirationsbiopsische Untersuchungen posthepatitischer Leberveränderungen*.

Von

L. BENDA, E. RISSEL und H. THALER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juni 1951.)

Im Jahre 1895 wurde von MARCHAND²⁷ ein Fall von knotiger Hyperplasie der Leber veröffentlicht und die Veränderung auf das Überstehen einer subakuten Leberatrophie zurückgeführt. In der Folgezeit konnte diese Beobachtung mehrfach bestätigt werden^{43, 4, 28, 42, 12, 45}, wobei der Arbeit MALLORYS²⁵ und der Monographie BERGSTRANDS⁷ grundlegende Bedeutung zukommen. In jüngster Zeit wurden von LUCKÉ²⁴ und WERTHEMANN^{47, 48} weitere wichtige Beiträge zu diesem Thema geliefert.

Während somit das Vorkommen narbiger Defektheilungen nach akuter und subakuter Leberdystrophie (Leberatrophie) seit langem als unbestrittene Tatsache angesehen werden kann, wurde erst bedeutend später die Frage aufgeworfen, ob auch die früher als Icterus catarrhalis bezeichnete Gelbsuchtskrankheit, die man häufig wegen ihres klinisch gutartigen Verlaufes als Icterus benignus dem Icterus gravis der akuten Leberdystrophie gegenübergestellt hatte, zur Bildung von Lebercirrhosen Anlaß geben könne. Die pathologisch-anatomischen Grundlagen für eine derartige Auffassung wurde durch die Arbeiten RÖSSLES^{32, 33} geschaffen, während von klinischer Seite EPPINGER¹¹ die Auffassung vertrat, daß zwischen dem sog. Icterus catarrhalis und der akuten Leberdystrophie nur ein gradueller Unterschied bestünde, woraus er folgerte, daß auch der sog. Icterus catarrhalis den Anlaß für die spätere Ausbildung einer Lebercirrhose geben könne.

Der exakte Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie konnte jedoch so lange nicht erbracht werden, als eine genaue Kenntnis der Leberveränderungen, die dem sog. Icterus catarrhalis zugrunde liegen, fehlte und es nicht möglich war, den Übergang dieser Veränderungen in eine Lebercirrhose zu verfolgen. Mit der Wiedereinführung der Aspirationsbiopsie der Leber als klinische Untersuchungsmethode schufen ROHOLM und IVERSEN³⁴ die technische Voraussetzung zur endgültigen Klärung dieses Fragenkomplexes, den die pandemische Ausbreitung der Gelbsuchtskrankheit während des 2. Weltkrieges in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses gerückt hatte.

* Herrn Prof. Dr. E. LAUDA zum 60. Geburtstag gewidmet.

Durch eine größere Anzahl histologischer Arbeiten, die in den Ergebnissen im wesentlichen übereinstimmen, wurde einerseits die grundlegende Feststellung getroffen, daß die epidemischen wie die sporadischen Gelbsuchtsfälle^{34, 2, 23} ebenso wie der sog. Salvansanikterus^{34, 9, 3} dieselben histologischen Veränderungen aufweisen, und andererseits gezeigt, daß es sich bei dieser Krankheit um eine diffuse, mit zentralen Läppchennekrosen einhergehende Hepatitis handelt, die an den Leberzellen, den Läppchencapillaren und den Periportalfeldern zu charakteristischen Veränderungen führt^{34, 40, 41, 2, 10, 46, 26, 23, 19, 44}, über die, soweit sie für unser Thema von Interesse sind, noch weiter unten zu sprechen sein wird.

Auf Grund epidemiologischer und bakteriologischer Untersuchungen konnte gleichzeitig mit großer Wahrscheinlichkeit gezeigt werden, daß die in Rede stehenden Gelbsuchtskrankheiten durch zwei nahe verwandte, aber keine gekreuzte Immunität hinterlassende Virusstämme hervorgerufen werden, den Erreger der Hepatitis epidemica (orale, nasale und parenterale Übertragbarkeit, kurze Inkubationszeit) und den der homologen Serumhepatitis (ausschließlich parenterale Übertragbarkeit, lange Inkubationszeit). Infolge der Unmöglichkeit, die beiden Hepatitisformen klinisch oder histologisch voneinander zu trennen, hat sich vielfach die gemeinsame Bezeichnung „Virushepatitis“ eingebürgert.

1941 erfolgten von ROHOLM und KRARUP³⁵ und ALBRICH¹ die ersten Mitteilungen über aspirationsbiopsische Beobachtungen posthepatitischer Cirrhosen, wobei allerdings einzelne, von den dänischen Autoren mitgeteilte Cirrhosefälle von verschiedener Seite in Zweifel gezogen wurden^{17, 23, 37, 3}. Weitere Mitteilungen stammen von DIBLE, MACMICHAEL und SHERLOCK¹⁰ und WERTHEMANN^{47, 48}. Besondere Überzeugungskraft besitzen die von KALK¹⁶ und SHERLOCK³⁸ veröffentlichten Fälle. Über 11 Cirrhosefälle nach Serumhepatitis bei Arsenobenzolbehandlung konnten auch wir⁶ berichten.

Trotz der angeführten histologischen Arbeiten, die noch durch zahlreiche klinische Beobachtungen^{15, 8, 21, 29} ergänzt werden, wird die Existenz posthepatitischer Cirrhosen noch von vielen Seiten geleugnet^{20, 24}. Weitere aspirationsbiopsische Untersuchungen erscheinen deshalb nicht überholt zu sein, wenn sie an einem größeren Krankengut vorgenommen werden. Besonderes Gewicht muß dabei auf die Erfassung von Übergangs- und Frühstadien gelegt werden. Eine genaue Kenntnis der Leberveränderungen bei akuter und abklingender Virushepatitis und der diagnostischen Grenzen der Aspirationsbiopsie sind für derartige Untersuchungen eine unerläßliche Voraussetzung. Auf dieser Basis soll im folgenden versucht werden, dem Fragenkomplex der posthepatitischen Cirrhose näherzutreten.

I. Die Leberveränderungen bei akuter und abklingender Virushepatitis.

Die Virushepatitis ist eine diffuse, mit zentralen und peripheren Parenchymnekrosen einhergehende Hepatitis, die im präikterischen und besonders im *akuten Krankheitsstadium* ein charakteristisches und sehr eindrucksvolles histologisches Bild bietet. Dieses ist bei den einzelnen Fällen hinsichtlich der Art der Veränderungen durchaus gleichförmig und differiert nur von Fall zu Fall in bezug auf deren Ausdehnung und Schwere. Die Veränderungen betreffen sowohl das Parenchym als auch das intralobuläre Capillarsystem und die Periportalfelder.

Die Parenchymschädigung wird zuerst in den Läppchenzentren sichtbar und schreitet gegen die Läppchenperipherie zu fort. Sie zeigt sich vor allem in einem mächtigen Anschwellen der Leberzellen, das von degenerativen Veränderungen an Protoplasma und Zellkern begleitet wird. Durch Zerfall dieser Leberzellen entstehen zentrale Entepithelisierungszonen, die bei schweren Fällen am Höhepunkt der Erkrankung stellenweise bis an die Läppchenperipherie reichen können. Charakteristisch für die Virushepatitis, für die nachfolgenden Untersuchungen aber ohne Belang, sind die roten Körper^{41, 2, 5} und protoplasmatischen Einschlusskörper in den Leberzellen⁵. Darüber hinaus gehören kleine, herdförmige, intraacinäre Parenchymnekrosen, eine Vermehrung der Leberzellmitosen und eine Herabsetzung des Glykogengehaltes der Leberzellen zum Bilde der akuten Hepatitis.

Das Reticuloendothel zeigt eine lebhaft Aktivität und bildet in den Läppchen verstreut herd- und streifenförmige Wucherungen. In den unscharf begrenzten und ödematös durchtränkten Periportalfeldern findet sich eine Mobilisation der ortsständigen zelligen Elemente und eine anfangs schütterere, später dichte entzündliche Infiltration, die zuweilen ein Stück gegen die angrenzenden Parenchymabschnitte vordringt, deren Leberzellen dann häufig degenerative Veränderungen erkennen lassen. Bei schweren Fällen kann das so veränderte periportalnahe Parenchym in verschiedener Breite zugrunde gehen, wobei schon frühzeitig die Bildung sog. Gallengangsregenerate beobachtet werden kann.

Die beschriebenen Veränderungen geben in ihrer Gesamtheit das kennzeichnende, unruhige Bild der Hepatitisleber.

Der Ikterus beginnt bei durchschnittlich verlaufenden Erkrankungen meist in der 2. Hälfte der 2., bei schwereren Fällen in der 3. Gelbsuchtswoche abzublassen. Bei protrahiertem Krankheitsverlauf kann dieses Ereignis erst bedeutend später eintreten. Bei der unkomplizierten Virushepatitis ist das Nachlassen der Gelbfärbung der äußere Ausdruck der *Rückbildung* der Leberveränderungen, die — besonders was das Parenchym anlangt — dank der enormen Regenerationskraft der Leber außerordentlich rasch vonstatten geht.

Vom peripher erhalten gebliebenen Parenchym, das sich mit grobscholligem Glykogen auflädt und dadurch ein grobwabiges Aussehen erhält, schieben sich junge Leberzellen mit schmalem, basophilen Protoplasmasaum zentralwärts in das leere intercapilläre Maschenwerk vor. Je nach Ausdehnung der Nekrosebezirke ist der Parenchymausfall nach wenigen Tagen oder 1—2 Wochen — meist noch vor dem völligen Verschwinden der Gelbsucht — wieder ersetzt, wenn die Ausheilung normal und ungestört verläuft. Auch die Parenchymlücken, die von den intraacinären Herdnekrosen herrühren, sind rasch wieder ausgefüllt und die roten Körper und Einschlusskörper nehmen an Zahl ab.

Die diffuse Reticuloendothelreaktion bildet sich ebenfalls zurück, jedoch bedeutend langsamer. Die herd- und streifenförmigen Wucherungen treten sogar durch Zunahme ihrer Dichte und durch schärfere Begrenzung noch deutlicher hervor (Restknötchen nach BÜCHNER). Nach der 2. Gelbsuchtswoche lassen Spezialfärbungen bei manchen Fällen bereits eine deutliche bindegewebige Reaktion erkennen, die vereinzelt beträchtliche Grade erreichen kann. Sie äußert sich in der Bildung verdickter, geschlängelter, kollagener Fasern, die längs- und querverlaufend teils die Zentralvenen mantelförmig umgeben, teils die Läppchenkapillaren begleiten.

Die meist noch recht beträchtliche entzündliche Infiltration der Periportalfelder bleibt in der Regel längere Zeit bestehen und kann das Verschwinden der Gelbsucht um Wochen, ja sogar Monate überdauern. Sie beschränkt sich nun jedoch auf die Periportalfelder allein, wodurch deren Begrenzung gegenüber der Läppchenperipherie wieder scharf erscheint. Gegenüber der akuten Krankheitsphase nehmen die Periportalfelder durch den Abfluß des entzündlichen Ödems und die fibrocytäre Umwandlung der Fibroblastenwucherung wieder an Umfang ab. Ein etwaiger peripherer Parenchymverlust wird vielfach — offenbar infolge gleichzeitiger Zerstörung des Capillargefüges — nur unvollständig ausgeglichen und führt zu bleibenden Veränderungen der GLISSONschen Scheiden (s. später im Abschnitt Fibrose). Gleichzeitig mit dem Einsetzen der intralobulären Faserverdickung kann es auch interlobulär zu einer deutlicheren Sklerosierung kommen. Bilirubinbeladene Makrophagen und sog. Gallengangsregenerate in wechselnder Zahl vervollständigen das Bild.

Die Rückbildung der Gelbsucht nimmt je nach der Schwere des Falles verschieden lange Zeit in Anspruch, im Durchschnitt 2—3 Wochen, selten weniger, öfters mehr. Ist der Ikterus verschwunden, weisen bei anatomisch leichten bis mittelschweren Fällen nur mehr einzelne, geringgradige Veränderungen auf den kurz vorher bestandenen Leberschaden hin.

Das Parenchym erscheint dann infolge Glykogenreichtum vielfach pflanzenzellartig und kann eine Unordnung der zentralen Bälkchenstruktur, vermehrten Bilirubingehalt, ungleiche Größe der zentralen Leberzellen sowie gegebenenfalls spärliche Lücken um einzelne Zentralvenen aufweisen. Die Restknötchen sind ebenso wie die Infiltration der Periportalfelder meist noch unverändert nachweisbar.

II. Die Beurteilung posthepatitischer Veränderungen mit Hilfe der Aspirationsbiopsie und ihre Fehlerquellen.

Stellt man sich die Aufgabe, Patienten nach dem Überstehen einer Virushepatitis mittels der Leberpunktion auf Folgezustände zu untersuchen, so ist es vor allem erforderlich, die möglichen Fehlerquellen zu berücksichtigen. Sie sind einerseits objektiver Natur und ergeben sich aus der Methode, andererseits sind es Irrtümer in der histologischen Beurteilung, die infolge der relativen Kleinheit der Gewebstanzen unterlaufen können.

Bei der *benignen*, akuten Virushepatitis handelt es sich um einen Entzündungsprozeß, welcher erfahrungsgemäß die ganze Leber erfaßt. Die Ausdehnung der zentralen Nekrosen aber, die nicht nur vom auslösenden Agens, sondern offenbar auch von der besseren oder schlechteren Durchblutung des Parenchyms abhängig

ist (BERGSTRAND), zeigt dagegen starke regionale Schwankungen. Noch viel stärker kommt dies bei der *malignen* Hepatitis (akute oder subakute Leberdystrophie) zum Ausdruck. Bei ihr tragen die Nekrosen ausgesprochen regionalen Charakter, so daß größere, vollständig entepithelisierte Leberabschnitte mit anderen wechseln, in denen das Parenchym mehr oder weniger erhalten geblieben ist. Die Leberpunktion wird in solchen Fällen nicht immer ein zutreffendes Bild vom tatsächlichen Ausmaß der Parenchymzerstörung geben können.

Mit der gleichen Schwierigkeit ist bei der aspirationsbiopsischen Beurteilung der posthepatitischen Leberläsionen zu rechnen, die sich unter Vernarbung und Regeneration aus den Veränderungen des akuten Krankheitsstadiums entwickeln. Am leichtesten kann dies am Beispiel der MARCHANDSchen Hyperplasie (Kartoffelleber nach KALK¹⁶) demonstriert werden, bei der eine Punktion, die zufällig nur aus einem großen Knoten entnommen wird, weitgehend normale Verhältnisse vortäuschen kann. Nicht viel anders liegt die Sachlage bei den Fibrosen und posthepatitischen kleinknotigen Cirrhosen, die ebenfalls die Leber in ungleichmäßiger Weise verändern, wie später noch zu zeigen sein wird. Die Veränderungen bevorzugen im allgemeinen den linken Leberlappen, sind aber auch innerhalb eines Lappens nicht regelmäßig verteilt. Schwer veränderte, vollständig umgebaute Areale können mit weniger oder auch kaum betroffenen Abschnitten wechseln. Ein negativer histologischer Befund schließt deshalb nicht auf jeden Fall die Erkrankung eines anderen Organabschnittes aus und ein positiver Befund kann die Frage offenlassen, ob die gesamte Leber schwerer oder leichter verändert ist, als es die Aspirationsbiopsie zur Ansicht bringt.

Das ungezielt gewonnene Leberpunktat berechtigt deshalb bei posthepatitischen Leberveränderungen nicht ohne weiteres zum Rückschluß auf das gesamte Organ und kann die übrigen klinischen Untersuchungsmethoden keinesfalls ersetzen. Deshalb beziehen sich unsere histologischen Diagnosen *nur* auf diejenigen Veränderungen, die in den Biopsien zur Ansicht kommen, während erst nach genauer Berücksichtigung der Klinik jedes einzelnen Falles eine endgültige Diagnose gestellt und versucht wurde, den Leberschaden in seiner Gesamtheit zu erschließen.

Die geschilderten Fehlermöglichkeiten sind bei der *gezielten Leberpunktion* (KALK¹⁹, HOFFBAUER¹⁴), die mit Hilfe eines Laparoscopes die gleichzeitige Betrachtung der Leberoberfläche und die Auswahl der Punktionsstelle ermöglicht, zum Großteil vermieden. Der Eingriff hat jedoch den Nachteil, daß er nicht am Krankenbett ausgeführt werden kann, sondern einen sterilen Operationssaal zur Voraussetzung hat.

Da bereits die geringe Breite der gewonnenen Leberstanzen, die ungefähr dem Durchmesser eines Acinus entspricht, die histologische Beurteilung posthepatitischer Veränderungen erschwert, versteht es sich, daß *histologische Diagnosen* nur auf Grund von genügend langen, zusammenhängenden Punktatstücken gestellt werden können, in denen mehrere Läppchen und Periportalfelder getroffen sind.

Trotzdem kann es bei der histologischen Beurteilung gelegentlich zu Irrtümern kommen. Schon in bezug auf das einzelne Periportalfeld sind je nach der Schnittführung Täuschungsmöglichkeiten gegeben: Ankappung kann ein verbreitertes Periportalfeld klein erscheinen lassen, Schräg- und Längsschnitte eine größere Ausdehnung und ein Zusammenfließen von Periportalfeldern vortäuschen.

Es ist auch nicht immer leicht, ein Periportalfeld von einem entepithelisierten und kollabierten Acinuszentrum zu unterscheiden und diese Ähnlichkeit kann, besonders wenn die zentrale Läppchennekrose gleichzeitig zu einer inselförmigen

Auflösung des Läppchenparenchyms geführt hat, zu Verwechslung mit einer Cirrhose Anlaß geben. Eine Unterscheidung ist in früheren Krankheitsstadien dadurch möglich, daß man die Anwesenheit von elastischen Fasern, Gallengängen und Arterien in den Periportalfeldern beachtet und deren relativen Zellreichtum gegenüber der Zellarmut und Einförmigkeit der Kollapszonen in Rechnung zieht. Späterhin wird die Diagnose durch Einwachsen sog. Gallengangsregenerate in die entepithelisierten Leberabschnitte schwieriger, hier erlauben neben Elastica- auch Bindegewebsfärbungen noch nach längerer Krankheitsdauer eine Differenzierung: In den Periportalfeldern sind die Fibrillen dicht, grob gewellt intensiv



Abb. 1. Fall 42. Narbe nach umschriebener, totaler Parenchymnekrose mehrerer Leberläppchen. (Krankheitsdauer 18 Monate.) Im Narbenfeld kommen die ehemaligen Periportalfelder durch ihre dicken, intensiv färbbaren und unregelmäßig verlaufenden Bindegewebsfasern gut zur Darstellung. Mallory, 100:1.

gefärbt und unregelmäßig verlaufend (Abb. 1), während sie in den Nekrosebezirken zart, feingewellt und schwach färbbar sind und eine dem früheren Capillarverlauf entsprechende Anordnung besitzen (Abb. 2).

Wie schon erwähnt, findet sich im akuten Stadium der Hepatitis häufig eine beträchtliche Verbreiterung der Periportalfelder, die durch ödematöse Durchtränkung, Proliferation ortsständiger Zellelemente und entzündliche Infiltration bedingt wird. Diese Veränderungen dürfen nicht als bleibende Umgestaltungen der interacinären Räume gewertet werden, denn wie besonders KALK¹⁶ gezeigt hat, sind sie voll rückbildungsfähig. Ein völliges Verschwinden der neugebildeten oder verdickten kollagenen Fasern ist dagegen nur schwer denkbar.

Keine geringe Schwierigkeit stellt bei der histologischen Klärung des Cirrhoseproblems die verschiedenartige, meist zu weite Fassung des Cirrhosebegriffes dar, die es fast unmöglich macht, Ergebnisse verschiedener Untersucher miteinander zu vergleichen. Von einer Lebercirrhose sollte nur gesprochen werden, wenn unter *gleichzeitiger bindegewebiger Narben-*

bildung ein regenerativer Umbau der Leber in Form exzentrisch hyperplasierender Parenchyminseln (Pseudolobuli) nachweisbar ist. Von anderen^{35,3} werden auch posthepatitische Leberveränderungen, die dieser Definition nicht gerecht werden, in den Formenkreis des Lebercirrhose mit einbezogen. Es handelt sich um Veränderungen, die als Sklerosen und Fibrosen weiter unten besprochen werden sollen und deren Abtrennung uns zur präziseren Erfassung des histologischen Cirrhose-

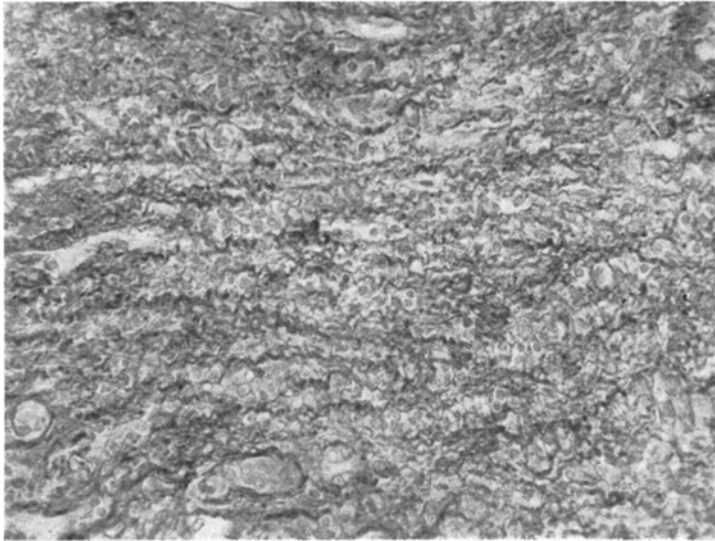


Abb. 2. Fall 44. Posthepatitische Cirrhose. (Krankheitsdauer 23 Monate.) Feingewellte, parallel verlaufende Bindegewebsfasern in einer kollabierten Entepithelisierungszone. Mallory, 285:1.

begriffes unerläßlich erscheint, um so mehr, als sie sich auch klinisch und prognostisch von der posthepatitischen Lebercirrhose unterscheiden.

III. Krankengut.

Zur Untersuchung posthepatitischer Leberveränderungen standen uns 48 Fälle zur Verfügung, bei denen nach dem Abklingen der initialen Gelbsucht Lebergewebe gewonnen worden war.

Es handelte sich um 32 Männer und 16 Frauen, die den verschiedensten Altersstufen angehörten. Der Beginn der initialen Gelbsucht, die bei 23 Patienten ein sog. Salvarsanikterus gewesen war, lag 48 Tage bis 13 Jahre zurück. An 6 Patienten wurde der Ablauf der Leberveränderungen mittels mehrmaliger (bis 4maliger) Punktion verfolgt.

Die Leberpunktionen wurden aus verschiedener Veranlassung vorgenommen: Bei einem Teil der Fälle, weil der klinisch schwere oder protrahierte Verlauf der primären Hepatitis eine Hinterlassung posthepatitischer Leberveränderungen befürchten ließ, bei einem anderen, weil subjektive Beschwerden oder die klinische

Untersuchung für einen solchen Leberschaden sprachen. Ferner wurden Punktionen anlässlich einer neuerlichen Erkrankung an Hepatitis oder eines Hepatitisrezidives durchgeführt, weiterhin bei Personen, die einen sog. Salvarsanikterus durchgemacht hatten, um die Frage zu entscheiden, ob der Zustand der Leber die Wiederaufnahme einer antiluischen Behandlung gestatte. Schließlich stellten sich mehrere Ärzte und Studenten anlässlich von Stoffwechseluntersuchungen freiwillig zu Leberpunktionen zur Verfügung, von denen einzelne zufällig vor Jahren eine Hepatitis durchgemacht hatten.

Die Aspirationsbiopsie wurde nach der Methode von ROHLM und IVERSEN³⁴ ausgeführt. Mit der von ihnen angegebenen Punktionsnadel hatten wir, wenn es sich um Cirrhosen handelte, manchmal unbefriedigende Resultate zu verzeichnen, da der Gewebescylinder zuweilen mehrfach abriß, was die histologische Befundung erschwerte oder unmöglich machte. Als die Punktionen mit einer sonst gleich gebauten Nadel vorgenommen wurden, die aber eine lichte Weite von 2 mm aufwies, verringerten sich die Versager wesentlich.

Das gewonnene Material wurde teils in CARNOYScher Flüssigkeit, teils in 5% Formollösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Bindegewebsfärbungen wurden vor allem nach der Methode von MALLORY hergestellt, ferner nach PASINI, VAN GIESON und HEIDENHAIN. Bei einer Reihe von Schnitten wurden Versilberungen nach BIELSCHOWSKY-PAP und OLIVEIRA und die Elasticafärbung nach WEIGERT durchgeführt.

Nach Sichtung unseres einschlägigen Untersuchungsgutes haben wir die Biopsien, die eine Restitutio ad integrum wahrscheinlich machten, von denen gesondert, die posthepatitische Veränderungen erkennen ließen. Diese teilten wir wieder in solche ein, die nur eine Vermehrung des Bindegewebes ohne Umbau der Leberstruktur erkennen ließen (Sklerosen und Fibrosen) und andere, bei denen ein Leberumbau nachzuweisen war (Cirrhosen und Hyperplasien).

Diese Einteilung ergab sich zwanglos aus dem Studium und dem Vergleich der einzelnen Leberpunktate. Damit soll hier nicht in den Meinungsstreit eingegriffen werden, ob der regeneratorsche Umbau²² oder die entzündliche Narbenbildung³³ das Wesen der Cirrhose ausmachen, sondern es wurde dieses Einteilungsprinzip gewählt, weil der regeneratorsche Umbau der Leber dasjenige sichere Kriterium eines schweren posthepatitischen Leberschadens darstellt, welches mit der Aspirationsbiopsie am besten faßbar ist. Daraus ergibt sich, daß wir mit dieser Einteilung vor allem eine Arbeitsgrundlage schaffen und keine pathomorphologischen Krankheitsbilder umreißen wollten; dieses um so mehr, weil einerseits in der posthepatitischen Leber häufig ein Nebeneinander verschiedener Veränderungen vorliegt und andererseits zwischen den Veränderungen als solchen fließende Übergänge bestehen können.

Inwieweit unsere Einteilung von diagnostischem und prognostischem Wert ist, soll weiter unten in den entsprechenden Abschnitten erörtert werden.

IV. Restitutio ad integrum.

Seit jeher gilt der sporadische und epidemische Ikterus als gutartige Krankheit, die im allgemeinen nach dem Ablassen der Gelbsucht in völlige Heilung übergeht. Daß der klinischen Heilung auch histologisch vielfach eine Restitutio ad integrum entspricht, konnten bereits mehrere Untersucher^{2, 16, 21, 26, 6} mit Hilfe der Leberpunktion aufzeigen. Die Anzahl der untersuchten Fälle bleibt naturgemäß gering, da sich wiederhergestellte Patienten nur selten zu einer Leberpunktion bereitfinden, und ihnen der Eingriff auch vom ärztlichen Standpunkt aus kaum zugemutet werden kann. Den annähernden Umfang vollständiger Heilungen nach Hepatitis festzustellen, muß deshalb der klinischen Statistik vorbehalten bleiben.

In unserem Krankengut finden sich 23 Fälle, bei denen vorhergehende Hepatiden keine sicheren histologischen Leberveränderungen hinterlassen hatten. Das kürzeste Intervall zwischen dem Beginn der primären Gelbsucht und der Aspirationsbiopsie betrug 48 Tage, das längste 13 Jahre. Die meisten histologischen Untersuchungen wurden 3 Monate bis 3 Jahre nach der ersten Gelbsuchtskrankheit vorgenommen.

Bei 8 von diesen Fällen (Nr. 1—8) erfolgte die Aspirationsbiopsie nach einer einmaligen Gelbsuchtskrankung. Drei von diesen Fällen waren bereits im akuten Krankheitsstadium punktiert worden und hatten das typische Bild der akuten Virushepatitis geboten.

Weitere 5 Fälle (Nr. 9—13) hatten vorher mehrfache Gelbsuchtskrankungen, teils rezidivierende Hepatiden, teils ein- oder mehrmalige Neuerkrankungen durchgemacht.

Die *histologische Untersuchung* deckte in sämtlichen Fällen eine normale Läppchenstruktur auf und auch im einzelnen lag keine sichere pathologische Veränderung vor, wenn auch teilweise geringe Abweichungen von der Norm feststellbar waren, wie sie uns in stärkerer Ausprägung vom Ausheilungsstadium der Hepatitis her bekannt sind. So fiel bei manchen Fällen eine leichte Verbreiterung des Fasermantels der Zentralvenen auf, bzw. bestand eine Unregelmäßigkeit der zentralen Bälkchenstruktur oder waren die Leberzellen in der Läppchenmitte größer und häufiger zweikernig, als dies im Durchschnitt in Normalfällen zu beobachten ist. Teilweise bestand eine mäßige bis deutliche kleinrundzellige Infiltration der Periportalfelder oder eine leichte Verdichtung ihrer Faserstruktur. Einzelne solcher Veränderungen können manchmal auch bei anamnestisch und klinisch lebergesunden Patienten gefunden werden, wie wir uns durch Vergleich mit entsprechenden Leberpunktaten überzeugen konnten. Sie können deshalb nicht mit Sicherheit auf die vorausgegangene Hepatitis bezogen werden.

Klinisch boten die genannten Fälle folgendes Bild: Keiner der Patienten klagte über stärkere Beschwerden, nur diejenigen Fälle, bei denen das Abklingen der Gelbsucht erst Wochen oder wenige Monate zurücklag, berichteten zum Teil über Fettintoleranz, seltener über zeitweise Übelkeit, Müdigkeit oder ein Druckgefühl im Oberbauch. Bei allen Patienten war die Leber von normaler Größe oder nur leicht vergrößert und von normaler Konsistenz, eine Milzvergrößerung war nicht nachzuweisen. Die Laboratoriumsteste ergaben bei den meisten Fällen ein negatives Resultat, nur bei einzelnen frischeren waren teilweise noch schwach positive Befunde zu erheben, so eine mäßig vermehrte Urobilinoidausscheidung im Harn,

eine Verbreiterung des WELTMANNschen Coagulationsbandes bis auf 0,35⁹/₀₀ oder eine Thymoltrübung an der oberen Grenze der Norm. Die Takatareaktion und die Grossche Probe waren bei allen Fällen negativ.

Schließlich wurden 10 Fälle (Nr. 14—23) im Verlaufe eines Hepatitisrezidivs oder einer Neuerkrankung an Hepatitis einer Leberpunktion unterzogen. Bei keinem von ihnen waren neben den akuten Erscheinungen des aktuellen Krankheitsgeschehens Veränderungen nachweisbar, welche auf die zum Teil lange Zeit zurückliegenden früheren Hepatitiden hätten zurückgeführt werden können.

Wir haben angenommen, daß dem negativen histologischen Befund im allgemeinen auch tatsächlich eine Restitutio ad integrum der Leber entspricht und haben dabei dem schwach positiven Ausfall vereinzelter Laboratoriumsteste und den geringen subjektiven Beschwerden bei manchen der erwähnten frischen Fälle keine besondere Bedeutung beigemessen. Sie waren in keinem Fall so ausgeprägt, daß sie den Verdacht auf das Vorliegen eines posthepatitischen Leberschadens erweckt hätten. Wir führten diese leichten Störungen auf die von uns öfters beobachtete Tatsache zurück, daß die anatomische Wiederherstellung der Leber der subjektiven und auch der funktionellen vielfach vorausgeht. Die weitere Beobachtung der Patienten gab dieser Auffassung recht.

Von den obigen Fällen sei der Fall eines 53jährigen Patienten (Nr. 11) herausgegriffen, der zeigt, daß schwere, rezidivierende Hepatitiden auch im vorgerückteren Alter keinen anatomisch faßbaren Leberschaden hinterlassen müssen.

Der Patient erkrankte an einer schweren, protrahiert verlaufenden Gelbsucht von 2 Monaten Dauer. Die am 49. Gelbsuchtstag vorgenommene Leberpunktion zeigte nur die üblichen Veränderungen des Rückbildungsstadiums einer Virushepatitis. Als nach 1monatigem gelbsuchtsfreien Intervall neuerlich ein leichter Ikterus auftrat, wurde der Patient unter der Diagnose „Cirrhosis hepatis incipiens“ wieder aufgenommen. Eine weitere am 12. Tage der Rezidivgelbsucht durchgeführte Leberpunktion ergab jedoch wieder das histologische Bild einer Virushepatitis, und zwar diesmal des akuten Stadiums. 47 Tage später wurde der Patient vor seiner Entlassung nochmals punktiert, wobei die Leberveränderungen bereits eine weitgehende Rückbildung erfahren hatten. Nach 1 Jahr wurde eine Kontrolluntersuchung vorgenommen, wobei weder physikalisch noch laboratoriumsmäßig ein krankhafter Leberbefund erhoben werden konnte. In Übereinstimmung damit zeigte eine neuerliche Leberpunktion ein unauffälliges Lebergewebe.

Wie rasch die Restitution vor sich gehen kann, zeigt ein anderer Fall, bei dem schon 30 Tage nach dem Beginn und nur 13 Tage nach dem Höhepunkt einer Rezidivgelbsucht kein krankhafter Leberbefund mehr erhoben werden konnte.

Zwei andere Patienten, die bereits im akuten Krankheitsstadium punktiert worden waren, hatten ausgedehnte zentrale Läppchennekrosen aufgewiesen. Die nachfolgende Restitutio ad integrum bestätigt die vor allem von RÖSSLER³² und EPPINGER¹¹ vertretene Anschauung, daß auch schwere Parenchymzerstörungen völlig wiederhergestellt werden können, solange das capilläre Gerüstwerk der Leberläppchen intakt bleibt.

Auch von den übrigen mit *Restitutio ad integrum* ausgeheilten Fällen war bei mehreren die primäre Hepatitis durch eine intensive Gelbsucht ausgezeichnet gewesen. Dieser Umstand berechtigt aber noch nicht ohne weiteres zu der Annahme, daß damals auch ein anatomisch schwerer Leberschaden vorgelegen hätte. Wenn auch der Grad der Gelbsucht häufig mit der Schwere des histologischen Bildes parallel geht, wie dies AXENFELD und BRASS³ allgemein annehmen, konnte schon in einer früheren Arbeit⁴⁴ darauf hingewiesen werden, daß bei klinisch schwerem Verlauf manchmal relativ leichte Leberveränderungen gefunden werden und umgekehrt anikterisch verlaufende Fälle ausgedehnte Parenchymnekrosen aufweisen können. Die Verhältnisse werden besonders eindringlich durch die Tatsache illustriert, daß auch akute Leberdystrophien vereinzelt subikterisch und sogar anikterisch verlaufen können¹¹.

V. Die posthepatitischen Leberveränderungen.

1. Die Sklerose.

Unter dieser Bezeichnung möchten wir mit RÖSSLE posthepatitische Leberveränderungen zusammenfassen, die durch eine Vermehrung und Verdickung der Bindegewebsfibrillen sowohl innerhalb der Läppchen, als auch in den GLISSONschen Scheiden ausgezeichnet sind, wobei die ursprüngliche Läppchenstruktur ebenso wie die Form und Größe der Periportalfelder erhalten bleiben. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung wird diese Veränderung leicht übersehen, bietet aber bei Anwendung von Bindegewebsfärbungen ein recht eindrucksvolles Bild. Zumeist ist die Sklerose eine Teilerscheinung schwerer posthepatitischer Leberschädigungen. In reiner Form konnten wir sie nur in 3 Biopsien beobachten.

Die wichtigsten *klinischen Daten* dieser Fälle sind in Tabelle I zusammengestellt*.

Histologisch boten sie ein weitgehend gleichartiges Bild: Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung schienen in den Leberpunktaten keine sicheren pathologischen Veränderungen vorzuliegen (abgesehen von *Fall 24*, bei dem ein Rückbildungsstadium einer Hepatitis bestand). Die Läppchenstruktur ist regelrecht, Parenchym, Reticuloendothel und Periportalfelder sind im wesentlichen unauffällig. Bindegewebsfärbungen lassen dagegen deutliche Veränderungen erkennen: Sämtliche betroffenen Zentralvenen sind von einem breiten Mantel intensiv färbbarer, eng verfilzter

* Bei sämtlichen unserer Fälle wurden regelmäßig komplette Harn- und Blutbefunde erhoben und die Senkung der Erythrocyten nach WESTERGREN (Ablese nach 1 und 2 Std), das Serumbilirubin (stufenphotometrisch), das Serumcholesterin (colorimetrisch), die Takatareaktion in der Modifikation nach MANCKE-SOMMER, das WELTMANNsche Coagulationsband (wobei die ursprüngliche Konzentrationsbezeichnung ohne Berücksichtigung des Kristallwassers verwendet wird), die Thymolprobe, die Serumeiweißfraktionen, die Prothrombinzeit und die Wasserausscheidung nach Aufnahme von 1500 cm³ Flüssigkeit bestimmt. Bei einem Teil der Fälle wurden außerdem die Grossche Probe, die Zinksulfat und Cadmiumprobe verwendet, sowie die Galaktosetoleranz und die Azorubinausscheidung geprüft. Erwähnung finden jeweils nur die krankhaft veränderten Werte.

kollagener Fibrillen umgeben (Abb. 3), die sich sowohl in der Quer- als auch in der Längsrichtung der Gefäße durchflechten. Außerdem sind auch einzelne Läppchen-capillaren von auffallend dicken und geschlängelten Fibrillen begleitet (Abb. 3). Die Periportalfelder sind nicht verbreitert, jedoch in deutlicher Weise fibrillär verdichtet, wobei sie sich scharf gegen die Läppchenperipherie absetzen. Zum Teil sind sie mit kleinen Rundzellen mäßig dicht infiltriert, zum Teil ausgesprochen zellarm. Von den Periportalfeldern schieben sich schmale bindegewebige Septen zwischen die einzelnen Läppchen, wodurch diese bei Bindegewebsfärbung deutlicher in Erscheinung treten und die Leber pflasterartig gefeldert erscheint. In

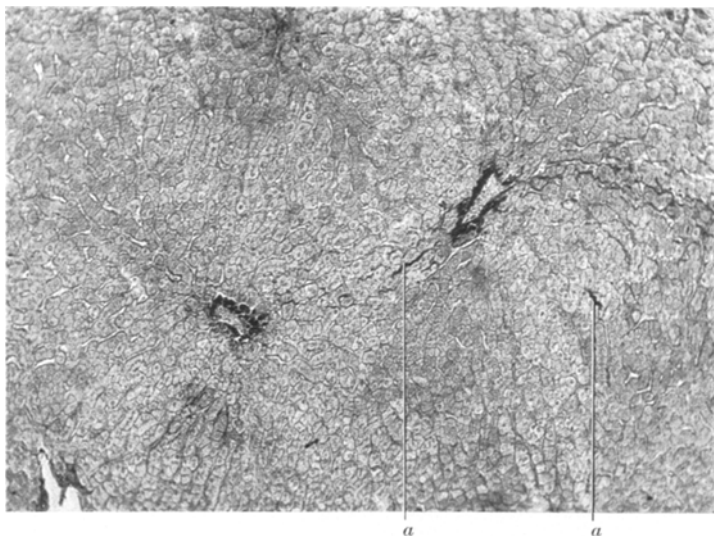


Abb. 3. Posthepatitische Sklerose. Die Zentralvenen von einem Mantel mächtig verdickter kollagener Fibrillen umgeben. Verdickung einzelner intraacinärer Fibrillen (a). Mallory, 85:1.

Versilberungen ist sowohl um die Zentralvenen als auch in den Periportalfeldern eine Zunahme und Verdickung der Gitterfasern feststellbar.

Die Sklerosierung der Periportalfelder kann unmittelbar von der Fibroblastenwucherung hergeleitet werden, die im Frühstadium der Hepatitis wesentlich zum Zellreichtum dieser Zonen beiträgt und für welche die entzündlich-degenerativen Veränderungen im Acinus, sowie das stets nachweisbare entzündliche Ödem der GLISSONschen Scheiden, den auslösenden Reiz abgeben könnten. Ebenso dürfte auch die Verstärkung der intralobulären und zentralen Fibrillen durch den Reiz zu erklären sein, der durch die Epithelnekrosen und die Reticuloendothelreaktion ausgeübt wird. Im Läppchenzentrum kommen vielleicht noch als weiterer Faktor die wieder in die Nekrosebezirke einwachsenden Leberzellen in Betracht, die auf ihrem Wege zusammengesintertes Fasermaterial gegen die Zentralvene drängen und dadurch nicht mehr unmittelbar an diese heranwachsen können.

Die Feststellung sklerotischer Leberveränderungen im Leberpunktat wird im allgemeinen weder in diagnostischer noch in prognostischer Hinsicht weiter gehende Schlüsse erlauben, da die Gewebentnahme auch an einem besonders leicht veränderten Leberabschnitt erfolgt sein kann. Nur wenn das gesamte klinische Bild des Falles keinen Anhaltspunkt für eine ernstere Leberschädigung ergibt, besteht Grund zur Annahme, daß die vorausgegangene Hepatitis keine wesentlich schwereren Leberveränderungen als die aufgefundene Sklerose gesetzt hat. Sofern dies der Fall wäre, könnte die festgestellte Sklerosierung lediglich als posthepatitischer „Schönheitsfehler“ der Leber betrachtet werden.

Betrachtet man die mitgeteilten Fälle (Tabelle 1) unter diesem Gesichtswinkel, so ist bei *Fall 24* noch keine Aussage möglich. Um eine harmlose Sklerose könnte es sich am ehesten bei *Fall 25* handeln, wenn sich bei ihm im Laufe der weiteren Beobachtung ein Nachlassen der subjektiven Beschwerden und eine Normalisierung der veränderten Laboratoriumsteste ergeben sollte. Bei *Fall 26* scheint nach der Verschiebung im Serumeiweiß und dem pathologischen Ausfall der Flockungsproben, besonders aber auch in Anbetracht der langen Krankheitsdauer ein ernsterer Leberschaden vorzuliegen.

Zieht man die schweren Schäden in Betracht, welche die Virushepatitis in den Leberläppchen und den Periportalfeldern

Tabelle. 1. *Posthepatitische Sklerosen.*

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit und Verlauf	Intervall zwischen Gelbsuchtsbeginn und Leberpunktion	Subjektive Beschwerden	Tastbefund	Laboratoriumsbefunde
24	39	♂	Mittelschwerer sog. Salvarsan-ikterus, abklingendes 1. Rezidiv	99 Tage	Schmerzen re. Oberbauch	Leber 2 Querfinger, derb, druckschmerzhaft	Takata 40 mg-%, Weltmann 0,35 o/100
25	26	♂	Mittelschwerer sog. Salvarsan-ikterus	7 Monate			
26	35	♂	Protrahiert verlaufende Hepatitis epidemica	7 Jahre			
					Schmerzen re. Oberbauch	Leber 1 Querfinger, derb, druckschmerzhaft, Milz palpabel	Takata 60 mg-%, Weltmann 0,35 o/100, Gesamtserumeiweiß 7,01 g-%, Albumin 2,89 g-%, Globulin 4,12 g-%

verursacht, so ist es erstaunlich, daß nicht viel häufiger Sklerosen zu beobachten sind. Ihre Seltenheit bezieht sich jedoch vor allem auf reine Formen. Viel öfter sind sklerotische Zustände mit schwereren Leberveränderungen vergesellschaftet, die im folgenden besprochen werden sollen.

2. Die Fibrose.

Unter Fibrose* verstehen wir eine Veränderung des *mesenchymalen* Lebergefüges, die einerseits durch eine fibrilläre Sklerosierung, andererseits durch eine erhebliche Verbreiterung der Periportalfelder bei erhaltener Läppchenstruktur ausgezeichnet ist. Ein derartiger Befund war in 6 Aspirationsbiopsien in übereinstimmender Weise zu erheben.

In keinem dieser Punktate ist die Läppchenstruktur aufgehoben, sondern scheint im Gegenteil durch eine beträchtliche Verbreiterung der Periportalfelder verdeutlicht. Stellenweise konfluieren die Periportalfelder untereinander, doch nirgends so weit, daß es zu einer vollständigen Isolierung einzelner Leberläppchen käme. In den Periportalfeldern fallen meist eine wechselnd dichte kleinrundzellige Infiltration, sowie oft reichlich sog. Gallengangsregenerate auf. Manchmal sind auch kleinste Gruppen abgesprengter Leberzellen innerhalb der interlobulären Bindegewebsefelder zu beobachten, nirgends jedoch eine Regeneratbildung. Die Leberläppchen sind gegenüber den Periportalfeldern häufig abgerundet, oft erscheinen sie lappig begrenzt (Abb. 4).

Weitere Aufschlüsse geben Bindegewebs-Spezialfärbungen und Silberimprägnierungen: Sie decken eine erhebliche fibrilläre Verdichtung in den Periportalfeldern auf, die sowohl die kollagenen Fibrillen, als auch die Gitterfasern betrifft. Manchmal sind die kollagenen Fasern mächtig verdickt und wellig gestaltet, zum Teil biegen sie an der Acinusperipherie gegen die Läppchen ein und setzen sich längs der Capillaren eine Strecke in diese fort. Innerhalb der Leberläppchen finden sich konstant Veränderungen, wie sie bei der Sklerose beschrieben wurden, vielfach in besonders starker Ausprägung.

Entgegen dem gleichartigen aspirationsbiopsischen Befund war das *klinische Bild* dieser Fälle (Tabelle 2) uneinheitlich, so daß die Aspirationsbiopsie nicht in jedem Fall ein zutreffendes Bild von der Schwere der posthepatitischen Leberveränderung zu geben schien. Am ehesten dürften die Aspirationsbiopsien von *Fall 30 und 32* das tatsächliche Ausmaß der Leberschädigung wiedergeben, denn es steht die langdauernde Beschwerdefreiheit und die voll erhaltene Leberfunktion bei nicht vergrößerter, aber derber Leber mit dem histologischen Befund einer fibrösen Induration gut im Einklang.

* In der angloamerikanischen Literatur wird die Bezeichnung „Fibrose“ in zunehmendem Maße an Stelle von „Cirrhose“ verwendet. Trotz der philologischen Unrichtigkeit ist der letztere Ausdruck im medizinischen Sprachgebrauch so sehr zu einem feststehenden Begriff geworden, daß eine Umbenennung nur zu Mißverständnissen Anlaß geben kann (RÖSSLE³³). Wir verwenden deshalb, ebenso wie in einer früheren Arbeit⁶, die Bezeichnung „Fibrose“ für die im folgenden geschilderte posthepatitische Leberveränderung.

Während bei Fall 32 eine schwere Hepatitis mit ausgedehnten zentralen Nekrosen vorlag, so daß die Hinterlassung bleibender Veränderungen nicht wundernimmt, fällt bei Fall 30 der besonders leichte Verlauf der Grundkrankheit auf. Der betreffende Patient hatte während seiner Ersterkrankung keine Beschwerden verspürt und war nur von seiten seiner Umgebung auf eine kurzdauernde ikterische Verfärbung der Skleren aufmerksam gemacht worden. Wie bereits erwähnt, ist ein klinisch leichter Verlauf nicht notwendigerweise auch der Ausdruck einer anatomisch leichten Leberläsion und die relativ schweren posthepatitischen Veränderungen von Fall 30 (Abb. 4) sprechen recht eindeutig in diesem Sinne.

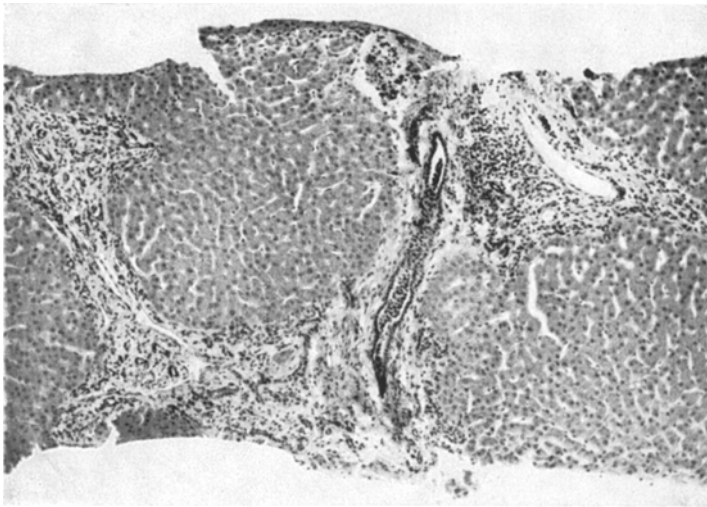


Abb. 4. Fall 30. Fibrose der Leber. Starke Verbreiterung der konfluierenden, chronisch-entzündlich infiltrierten Periportalfelder, die auch zahlreiche sog. Gallengangsregenerate aufweisen. Abrundung und Lappung der Läppchenperipherie. Hämatoxylin-Eosin, 90:1.

Eine endgültige Beurteilung von *Fall 27 und 28* war im Rückbildungsstadium der Hepatitis noch nicht möglich. Die festgestellten fibrösen Veränderungen mahnten jedenfalls prognostisch und therapeutisch zur Vorsicht. Die beiden restlichen Fälle (*29 und 31*) erweckten den Verdacht, daß schwerere Veränderungen vorlagen als es das Leberpunktat erkennen läßt.

Ein Jahr nach einer subkomatös verlaufenen schweren Hepatitis klagte Fall 29 immer noch über erhebliche subjektive Beschwerden, die Leber war derb und druckschmerzhaft, einzelne Leberfunktionsproben zeigten einen pathologischen Ausfall. Dasselbe galt für Fall 31, bei dem eine rezidivierende Hepatitis ein Druckgefühl im Oberbauch, eine etwas derbe Leber und eine tastbare, derbe Milz hinterlassen hatte. Das Vorliegen einer posthepatitischen Lebercirrhose konnte in diesen Fällen keineswegs ausgeschlossen werden. Zur Klärung müßte eine Laparoskopie, eventuell verbunden mit einer gezielten Leberpunktion herangezogen werden.

Tabelle 2. *Posthepatitische Fibrosen.*

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit und Verlauf	Krankheitsdauer	Subjektive Beschwerden	Tastbefund	Laboratoriumsbefunde
27	54	♂	Abklingende, protrahiert verlaufende Serumhepatitis	77 Tage		Dem Rückbildungsstadium entsprechend (Leber derb)	
28	38	♂	Sog. Salvarsanikterus, schweres, abklingendes Rezidiv	3 Monate		Dem Rückbildungsstadium entsprechend (Leber derb)	
29	24	♀	Protrahiert und subkomatös verlaufender sog. Salvarsanikterus	1 Jahr	Schmerzen im Oberbauch, Müdigkeit, Fettintoleranz, zeitweilig Unterschenkel-ödeme	Leber am Rippenbogen, derb und druckschmerzhaft	Takata 50 mg-%, Weltmann 0,3%/ ₁₀₀
30	25	♂	Hepatitis epidemica (Abortivform)	3 Jahre	ø	Leber am Rippenbogen, etwas derb	ø
31	56	♂	Hepatitis epidemica, Neu-erkrankung nach 3 Jahren, 2 Rezidive	3 Jahre u. 9 Monate	Völlegefühl im re. Oberbauch	Leber am Rippenbogen, etwas derb, Milz 2 Querfinger, derb	ø
32	51	♀	Schwere Hepatitis epidemica (3mal punktiert)	13 Tage		Dem akuten Stadium entsprechend	
				43 Tage		Dem Rückbildungsstadium entsprechend	
				4 Jahre	ø	Leber am Rippenbogen, derb, nicht druckschmerzhaft	ø

Die fibröse Induration der Leber scheint einerseits Folge der postinflammatorischen Sklerosierung, andererseits des Parenchymunterganges an der Läppchenperipherie zu sein, der öfters bei schweren Hepatitiden festzustellen ist. Der Druck der ödematös geschwollenen Periportalfelder läßt die angrenzenden peripheren Nekrosezonen kollabieren, so daß ein Wiedereinwachsen von Leberzellen unmöglich gemacht und die entparenchymisierten Kollapsstreifen schließlich in die Periportalfelder einbezogen werden. Das Resultat ist eine Verbreiterung der Periportalfelder auf Kosten der Acini. Die reichliche Ausbildung sog. Gallengangsregenerate scheint ein sichtbarer Ausdruck des gestörten Konnexes zwischen Leberläppchen und Periportalfeld zu sein.

Wie später noch zu zeigen sein wird, sind bei posthepatitischen Cirrhosen öfters weniger schwer veränderte Areale zu finden, die einen regeneratorschen Umbau vermissen lassen und lediglich das Bild einer Fibrose bieten (Abb. 5). Andererseits wäre es auch denkbar, daß eine Hepatitis im überwiegenden Teil der Leber mit einer Restitutio ad integrum ausheilt, während einzelne, schwerer betroffene Bezirke eine fibröse Umwandlung erfahren. In beiden Fällen kann sich trotz ihrer grundlegenden Verschiedenheit ein gleichartiger histologischer Befund ergeben, was im ersteren zu einer Unterschätzung des Krankheitsprozesses, im letzteren zur Überwertung eines an sich harmlosen Nebenbefundes führen kann.

Gibt es außerdem noch Fälle, in denen nach einer Hepatitis die gesamte Leber im Sinne einer Fibrose verändert ist, mit anderen Worten, können fibrös-indurative Veränderungen nicht nur einen aspirationsbiptischen Befund, sondern auch ein pathologisch-anatomisches Krankheitsbild darstellen? Diese Frage ist mit Hilfe der Leberpunktion allein nicht eindeutig zu klären, ihre Beantwortung wird dem pathologischen Anatomen überlassen bleiben müssen. Die theoretische Möglichkeit derartiger diffuser Veränderungen kann jedenfalls nicht geleugnet werden und wir möchten — schon im Hinblick auf unsere Fälle 30 und 32 — glauben, daß sie sogar nicht allzu selten vorkommen. Wenn dies tatsächlich der Fall ist, müßten diese Leberveränderungen als stationäre, narbige Defektheilungen einer Hepatitis aufgefaßt werden.

Aus dem oben Gesagten ergibt sich bereits, daß der Nachweis posthepatitischer, fibröser Veränderungen in einem ungezielt gewonnenen Leberpunktat lediglich den Schluß erlauben kann, daß die vorausgegangene Hepatitis im untersuchten Gewebsstück eine bleibende bindegewebige Verbreiterung der Periportalfelder hinterlassen hat. Rückschlüsse auf die gesamte Leber sollten nur mit Zurückhaltung gezogen werden, während bei der Prognosestellung unseres Erachtens womöglich noch größere Vorsicht am Platze ist.

3. Der posthepatitische Leberumbau.

Gelingt es mit Hilfe der Leberpunktion, einen eindeutigen regenerativen Umbau der Leber zu erfassen, sei es nun in Form allseits von Bindegewebe umschlossener, typischer Pseudolobuli, Parenchymgirlanden oder grober Knoten, so ist damit der sichere Nachweis für das Vorliegen einer *irreparablen* Leberveränderung erbracht. Wie später noch

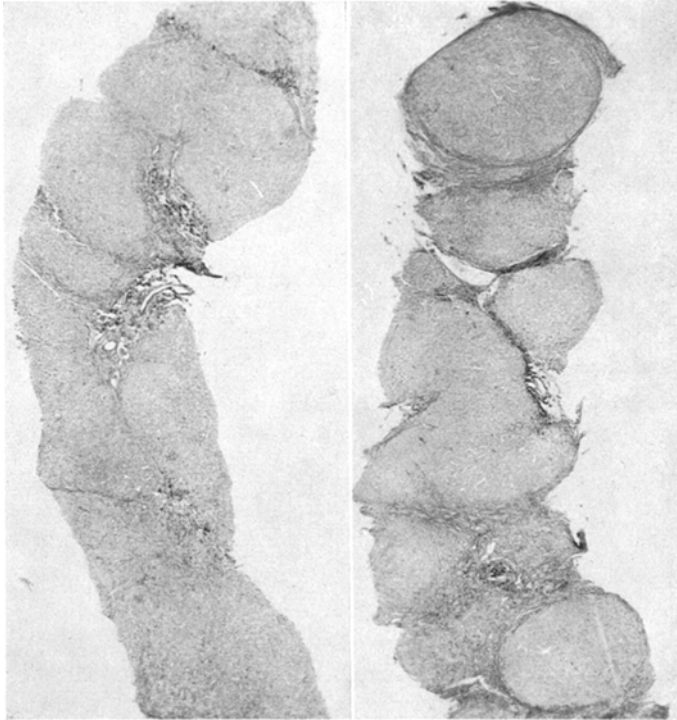


Abb. 5. Fall 44. Posthepatitische Cirrhose von unregelmäßigem Bau. (Krankheitsdauer 23 Monate.) Im gleichen Punktat findet sich teils eine völlig erhaltene Läppchenstruktur (links), teils ein pseudolobulärer Umbau (rechts). Hämatoxylin-Eosin, 30:1.

zu zeigen sein wird, liegt es aber in der Natur eines posthepatitischen Leberumbaues, daß er das Organ in mehr oder weniger unregelmäßiger Weise verändert: neben vollständig feinknotig umgebauten Leberarealen können bei manchen Fällen grobe Knoten, vollständig entepithelisierten Kollapszonen oder Läppchengruppen mit völlig erhaltener Struktur nachgewiesen werden (Abb. 5), so daß Biopsien von verschiedenen Stellen dieser Lebern ein weitgehend differentes histologisches Bild bieten können. Wird diese Tatsache berücksichtigt, kann die ungezielt gewonnene Aspirationsbiopsie nur über die Form des Leberumbaues im entnommenen Gewebstück sichere Auskunft geben.

Präzise Aussagen über das gesamte Organ, etwa ob es sich bei dem posthepatitischen Leberumbau um eine grobknotige Hyperplasie oder eine Lebercirrhose im Sinne RÖSSLERs³³ handelt, können nach der histologischen Untersuchung eines Leberpunktates ebensowenig mit Sicherheit gemacht werden, als Diagnosen der jeweiligen Form der posthepatitischen Lebercirrhose. Derartige Feststellungen können nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Klinik jedes einzelnen Falles getroffen werden und werden in besonders gelagerten Fällen manchmal der gezielten Leberpunktion vorbehalten bleiben müssen.

In unserem Untersuchungsgut war bei 16 Patienten ein eindeutiger Leberumbau aspirationsbiopsisch nachweisbar. Von einer Wiedergabe der Anamnese, der physikalischen, laboratoriumsmäßigen und histologischen Befunde aller dieser Patienten mußte aus Raumersparungsgründen abgesehen werden. Ihre wichtigsten Daten sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Im folgenden seien nur einzelne charakteristische Fälle herausgegriffen.

Fall 33. Eine 55jährige Patientin hatte bereits vor 30 Jahren eine Gelbsucht durchgemacht und erkrankte neuerlich an einer klinisch typischen Hepatitis epidemica, die einen außerordentlich schweren, protrahierten Verlauf nahm und in deren Rahmen sich ein mächtiger Ascites mit hochgradigem Ödem der unteren Körperhälfte entwickelte. Mit Hilfe von Diureticis gelang es, die Flüssigkeitsausscheidung wieder in Gang zu bringen. Nach vollständigem Verschwinden von Ascites und Ödemen wurde am 93. Gelbsuchtag bei weitgehend abgeblähtem Ikterus eine Aspirationsbiopsie der Leber (Prot.-Nr. 6308) vorgenommen.

Die Leber hatte zu Beginn der Erkrankung den Rippenbogen um 1 Querfinger überragt und hatte eine normale Konsistenz und einen stumpfen Rand aufgewiesen. Die Milz war nicht tastbar gewesen, das Gesamteiweiß im Serum hatte 6,66 g-% bei 3,64 g-% Albumin und 3,02 g-% Globulin, die Senkung 1/3 betragen.

Zum Zeitpunkt der Aspirationsbiopsie war die Leber am rechten Rippenbogen palpabel, derb und druckschmerzhaft, die Milz war ebenfalls tastbar und von vermehrter Konsistenz. Im Serumeiweiß hatte eine weitgehende Verschiebung nach der grobdispersen Phase hin stattgefunden (Gesamteiweiß 5,95 g-%, Albumin 1,79 g-%, Globulin 4,16 g-%), die Senkung betrug jetzt 36/72, das Serumbilirubin 1,55 mg-% indirekte Reaktion.

Die *histologische Untersuchung* zeigt in einzelnen Abschnitten des Punktates eine erhaltene Läppchenstruktur, allerdings unter starker Verbreiterung und bindegewebiger Induration der Periportalfelder. Zeichen einer frischen Hepatitis werden vermißt. Mit scharfer Grenze gegen das intakte Leberparenchym findet sich an einer anderen Stelle des Punktates ein mehreren Acini entsprechendes vollständig entepithelisiertes und kollabiertes Areal, das von zahlreichen sog. Gallengangsregeneraten und einer dichten Infiltration aus polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt wird. Die Bindegewebsfasern der Entparenchymisierungszonen sind gleichmäßig zart, eine Bindegewebsvermehrung erscheint durch den Kollaps vorgetäuscht.

1½ Jahre später wurde die Patientin zu einer Kontrolluntersuchung aufgenommen. Sie war bis auf zeitweise Schmerzen im rechten Oberbauch beschwerdefrei. Es bestanden kein Ikterus, kein Ascites, keine Gefäßsternchen. Der Tastbefund von Leber und Milz war unverändert, Oesophagusvaricen waren nicht nachweisbar. Die Leberfunktionsproben ergaben sämtlich einen negativen Befund.

Tabelle 3. *Posthepati-*

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit und Verlauf	Krankheits- dauer	Subjektive Beschwer- den	Physika- lischer Befund
33	55	♀	Schwere protrahiert verlaufende Hepatitis epidemica mit Ascites	3 Monate	(+)	+
34	34	♀	Sog. Salvarsanikterus mit klinisch leichtem Verlauf	3½ Monate	+	+
35	23	♀	Protrahiert-subikterisch verlaufende Hepatitis	3½ Monate	+	+
36	47	♀	Rezidivierender sog. Salvarsanikterus	4½ Monate	0	+
37	37	♂	Protrahiert verlaufender sog. Salvarsanikterus mit schwerem Nachschub und Ascites	6 Monate	+	+
				12 Monate	0	+
38	23	♂	Klinisch rudimentär verlaufende Hepatitis epidemica	7½ Monate	+	+
39	66	♂	Mittelschwere Hepatitis epidemica	8 Monate	+	+
40	27	♂	Mittelschwerer sog. Salvarsanikterus	8½ Monate	0	+

* Abkürzungen: GR = Gallengangsregenerate, LSt = Läppchenstruktur,

tischer Leberumbau.*

Laboratoriums-befunde	Histologische Prot.-Nr.	Histologischer Befund	Diagnose
+	6308	Ausgedehnte Kollapsfelder nach massiven PN. Starke entzündliche Infiltration, lebhaft Wucherung von GR.	Zustand nach subakuter Leberdystrophie (Frühform einer grobknotigen Cirrhose oder MARCHANDSchen Hyperplasie ?)
+	5808	Größtenteils erhaltene LSt. Parenchym einzelner Läppchen nach ausgedehnten zentralen PN inselförmig aufgelöst	Frischer posthepatitischer Leberschaden
+	5962	Teils erhaltene LSt, teils Auflösung nach ausgedehnten zentralen und peripheren PN in teilweise abgerundete Parenchyminseln und kleinere Leberzellgruppen. Mäßig reichlich GR, beginnende Skl.	Frischer, schwerer posthepatitischer Leberschaden (Präcirrhose ?)
+	6202	Aufglockerte, z. T. aufgelöste LSt nach ausgedehnten peripheren und begrenzten zentralen PN. Starke entzündliche Infiltration und GR-Wucherung	Frischer, posthepatitischer Leberschaden (histologisch vorwiegend vom Charakter einer entzündlichen Fibrose, stellenweise aber mit aufgelöster Läppchenstruktur)
+	6204	Vollständige inselförmige Auflösung des Leberparenchyms nach ausgedehnten zentralen und peripheren PN. Angebahnte pseudolobuläre Umwandlung. Starke entzündliche Infiltration und GR-Bildung. Bindegewebige Skl (Abb. 6)	Posthepatitische, atrophische Cirrhose
0	6454	Weit fortgeschrittener, stellenweise abgeschlossener pseudolobulärer Umbau. Entzündliche Narbenbildung	
+	5778	Inselförmig aufgelöstes Läppchenparenchym, entzündlich infiltrierte, von GR durchsetzte Kollapsfelder	Frischere, posthepatitische Cirrhose ?
+	6573	Aufglockerte, vereinzelt aufgelöste LSt nach ausgedehnten peripheren und begrenzten zentralen PN. Lebhaft entzündliche Infiltration, spärlich GR	Frischerer, schwerer posthepatitischer Leberschaden (histologisch wie Fall 36, 6202)
+	6072	Nur vereinzelt erhaltene, größtenteils zerstörte LSt nach beschränkten peripheren und ausgedehnten zentralen, stellenweise massiven PN. Angebahnte Bildung grober Knoten und Pseudolobuli. Parenchymgirlanden. Schwere entzündliche Infiltration, sehr reichlich GR, fibrilläre Skl.	Frische posthepatitische Cirrhose (histologisch von unregelmäßigem Bau)

PN = Parenchymnekrose, Skl = Sklerosierung.

Tabelle 3.

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit und Verlauf	Krankheitsdauer	Subjektive Beschwerden	Physikalischer Befund
41	48	♀	Schwerer sog. Salvarsanikterus	9 Monate	0	+
42	38	♂	Mittelschwerer sog. Salvarsanikterus	18 Monate	+	(+)
43	24	♂	Protrahiert verlaufender sog. Salvarsanikterus	21 Monate	(+)	+
44	38	♀	Schwerer sog. Salvarsanikterus	23 Monate	+	+
45	56	♂	Protrahiert verlaufender sog. Salvarsanikterus	26 Monate	(+)	+
46	62	♂	Hepatitis epidemica mit zweimaliger Neuerkrankung	27 Monate	+	+
47	28	♂	Hepatitis epidemica, nachher sog. Salvarsanikterus	7 Jahre	+	+
48	40	♂	Schwere Hepatitis epidemica, von 2 Rezidiven und 2 weiteren Gelbsuchtsperioden gefolgt	7 Jahre	+	(+)

Epikrise. Bei einer 55jährigen Patientin entwickelt sich im unmittelbaren Anschluß an eine mit Ascites einhergehende schwere Hepatitis klinisch das Bild einer Lebercirrhose. Die Leberpunktion zeigt einen Vernarbungszustand nach stellenweisen massiven Parenchymnekrosen. Innerhalb des erhaltenen Parenchyms ist die Läppchenstruktur unverändert, so daß die Veränderungen an diejenigen einer MARCHANDSchen Hyperplasie erinnern. 1½ Jahre nach Krankheitsbeginn ist der Leberschaden noch voll kompensiert.

Fall 37. Ein 37jähriger Patient erkrankte an einem sog. Salvarsan-Spätikterus, der zwar keine besondere Intensität erreichte, aber nur äußerst langsam wieder abklang. 3 Monate später wurde bei noch deutlichem Skleralikterus

(Fortsetzung.)

Laboratoriums-befunde	Histologische Prot.-Nr.	Histologischer Befund	Diagnose
+	6077	Wie Fall 40, 6072	Wie Fall 40, 6072
+	6115	Entzündliche Narbenbildung nach disseminierten massiven PN.	Grobknotige Cirrhose aus subakuter Leberatrophie? MARCHANDSche Hyperplasie?
+	6061	Gleichmäßiger, weit fortgeschrittener pseudolobulärer Umbau zwischen schmalen, entzündlich infiltrierten Narbenfeldern (Abb. 8).	Posthepatitische, atrophische Cirrhose mit fortgeschrittenerem Umbau
+	6074	LSt teils zerstört, teils bei fibrös verbreiterten Periportalfeldern erhalten. Zahlreiche typische Pseudolobuli, Kollapsfelder nach massiven PN. Dichte entzündliche Infiltration, zahlreiche GR, mäßige Skl. (Abb. 2, 5, 7).	Posthepatitische Cirrhose (histologisch von unregelmäßigem Bau und fortgeschrittenerem Umbau)
+	6023	Gleichmäßiger, z. T. abgeschlossener pseudolobulärer Umbau, vereinzelt Kollapsfelder nach massiven PN. Starke Skl, mäßige entzündliche Infiltration, reichlich GR.	Atrophische, posthepatitische Cirrhose mit teilweise abgeschlossenem Umbau
(+)	6785	Größtenteils erhaltene LSt mit verbreiterten konfluierenden, sklerosierten Periportalfeldern. Vereinzelt Pseudolobuli.	Schwerer, älterer, posthepatitischer Leberschaden (histologisch vorwiegend vom Charakter einer Fibrose, stellenweise aber mit feinknotigem Umbau)
+	6725	Typische Pseudolobuli in entzündlich infiltrierten Narbenfeldern.	Posthepatitische, atrophische Cirrhose
(+)	6113	Wie Fall 46, 6785, aber mit zentralen Entepithelisierungszonen und Restknötchen.	Wie Fall 46, 6785, daneben Rückbildungsstadium einer Hepatitis

eine Penicillinkur durchgeführt, in deren unmittelbarem Anschluß sich die Gelbsucht wieder verstärkte, es traten Müdigkeit und Druckgefühl im Oberbauch auf und der Patient bemerkte eine Zunahme des Bauchumfanges, weshalb er die Klinik aufsuchte.

Der stark ikterische Patient zeigte einen femininen Behaarungstyp, am Stamm fanden sich einzelne Gefäßsternchen. Es bestanden Beinödeme und ein beträchtlicher Ascites. Gelbsucht und Ascites bildeten sich erst spät und nur sehr langsam zurück. 6 Monate nach Krankheitsbeginn wurde eine Leberpunktion (Prot.-Nr. 6204) vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt war die Leber am Rippenbogen palpabel, scharfrandig und von erhöhter Konsistenz. Ein mäßiger Ascites und geringe Beinödeme waren noch nachweisbar. An pathologischen Laboratoriumsbefunden fanden sich eine Vermehrung der Harnurobilinoide (1:8), ein Serumbilirubin von

1,32 mg-% direkte Reaktion, sowie ein Gesamtserumeiweiß von 4,87 g-% bei 2,12 g-% Albumin und 2,75 g-% Globulin.

Die *histologische Untersuchung* zeigt im gesamten Punktat bei entepithelisierten und kollabierten Acinuszentren eine vollständige Auflösung des erhaltenen Parenchyms in kleine, zum Teil wohl abgerundete Inseln (Abb. 6) oder schmale girdelförmige Bänder. Die Glissonschen Felder sind auf Kosten der Acinusperipherie stark verbreitert, mit polynucleären, davon reichlich eosinophilen Leukocyten und kleinen Rundzellen dicht infiltriert und von sog. Gallengangsregeneraten durchsetzt.

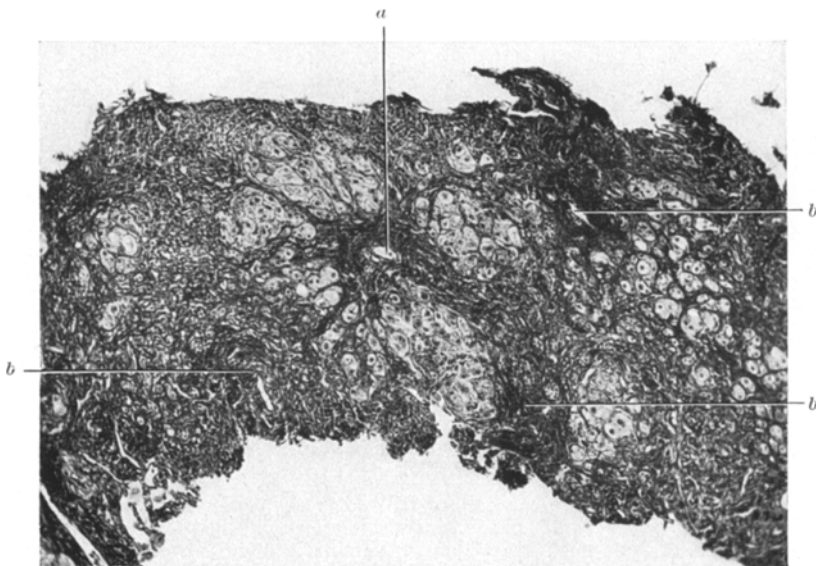


Abb. 6. Fall 37. Frische atrophische posthepatitische Cirrhose. (Krankheitsdauer 6 Monate.) Das Parenchym durch ausgedehnte zentrale (a kollabiertes Acinuszentrum) und periphere Parenchymnekrosen (b Periportalfelder) inselförmig aufgelöst.

Mallory, 90:1.

Weitere 6 Monate später, 12 Monate nach Beginn der Erkrankung, wurde der Patient zu einer Kontrolluntersuchung und neuerlichen Leberpunktion (Prot.-Nr. 6454) aufgenommen. Er war bei eiweißreicher Diät und zusätzlichen Cholin-gaben nunmehr vollständig beschwerdefrei. Die Leber war unverändert, der untere Milzpol war nun palpabel und derb. Die Laboratoriumsbefunde hatten sich einschließlich des Serumeiweißes (Gesamt 6,39 g-%, Albumin 3,68 g-%, Globulin 2,71 g-%) normalisiert.

Die Aspirationsbiopsie zeigt unverändert stark infiltrierte, etwas bindegewebsreichere Kollapsfelder, die mit konzentrischen Bindegewebslamellen kleine Pseudolobuli umschließen, neben denen sich aber auch noch unregelmäßig begrenzte, weitgehend aufgesplitterte Parenchymreste finden.

Der Patient unterzieht sich seither $\frac{1}{2}$ jährig einer klinischen Kontrolluntersuchung. Er ist jetzt 2 Jahre lang bei unverändertem physikalischen Befund und negativen Laboratoriumsbefunden beschwerdefrei.

Epikrise. Ein 37jähriger Patient erkrankt mit einem anfänglich leichten, aber protrahiert verlaufendem sog. Salvarsanikterus. An-

läßlich eines schweren ikterischen Nachschubes tritt ein Ascites auf. Nach 6monatiger Gelbsuchtsdauer zeigt der Befund der ersten Leberpunktion bei dem klinisch inzwischen gebesserten Patienten einen Zustand nach ausgedehnten zentralen und peripheren Parenchymnekrosen mit vollständiger Auflösung des intermediär erhalten gebliebenen Läppchenparenchyms in kleine Inseln. Ein Jahr nach Krankheitsbeginn findet sich histologisch ein feinknotiger Leberumbau. Sowohl die Klinik als auch die histologischen Befunde sprechen bei diesem Fall für das Vorliegen einer posthepatitischen Cirrhose vom LAENNECSchen Typ. Bemerkenswert ist, daß der Patient bei entsprechender Behandlung vollkommen beschwerdefrei ist und bisher auch objektive Zeichen einer gestörten Leberfunktion fehlen.

Fall 39. Ein 66jähriger Mann, strenger Antialkoholiker, erkrankte an einer Hepatitis epidemica von 5 Wochen Dauer. Im Anschluß daran fühlte er sich nicht mehr so wohl und leistungsfähig wie früher und bemerkte öfters eine vorübergehende Gelbfärbung der Haut, die mit einer Hellfärbung des Stuhles und einem Dunklerwerden des Harnes einherging. Er verlor 9 kg an Gewicht und suchte 8 Monate nach Gelbsuchtsbeginn die Klinik auf.

Es bestand ein deutlicher Ikterus, Gefäßsternchen, Ascites oder Ödeme waren nicht nachweisbar. Die Leber überragte den rechten Rippenbogen um $2\frac{1}{2}$ Querfinger, war derb, stumpfrandig und leicht druckempfindlich. Eine Milzvergrößerung war nicht sicher festzustellen. Im Harn waren Bilirubin schwach positiv, Urobilinoide 1:32 vermehrt, die Senkung betrug 35/62, das Serumbilirubin 2,98 mg-% direkte Reaktion, Thymoltrübung 6 E, Gesamteiweiß 7,09 g-%, Albumin 3,5 g-%, Globulin 3,59 g-%, die Cadmiumprobe war positiv.

Die *Leberpunktion* (Prot.-Nr. 6573) zeigt eine Auflösung der Läppchenstruktur teils in girlandenförmige, teils in unregelmäßig oder rundlich begrenzte Parenchymkomplexe verschiedener Größe. Die Leberzellen sind auffallend groß und pflanzenzellartig, häufig mehrkernig, aber nicht verfettet. Mancherorts umschließen sie umfängliche Gallecylinder. Innerhalb des Parenchyms sind große, reticuloendotheliale Restknötchen zu beobachten. Gegen die umgebenden, mit polynucleären Leukocyten und kleinen Rundzellen infiltrierten Bindegewebsfelder ist es zum Teil weitgehend aufgesplittert. Innerhalb der letzteren finden sich stellenweise zellarme Areale mit zarter, regelmäßiger Faserstruktur (Kollapsfelder). Sogenannte Gallengangsregenerate sind in mäßiger Zahl noch nachweisbar.

Zwei Monate nach der Entlassung wurde der Patient ambulant kontrolliert. Klinisch und laboratoriumsmäßig war keine Veränderung eingetreten, nur hatten sich die Eiweißfraktionen wieder zugunsten des Albumins verschoben.

Epikrise. Bei einem 66jährigen Mann ist eine Hepatitis epidemica von mehrfachen leichten Gelbsuchtsattacken gefolgt. Der klinische wie der histologische Befund könnte für eine frischere, im Umbau befindliche Lebercirrhose sprechen.

Fall 40. Ein 27jähriger Patient erkrankte während einer antiluischen Behandlung an einen sog. Salvarsan-Spätikterus. Da die nachher angestellten ambulanten Kontrollen den Verdacht auf die Entwicklung einer posthepatitischen Cirrhose nahelegten, wurde er $8\frac{1}{2}$ Monate nach Erkrankungsbeginn in die Klinik aufgenommen.

Der Patient wies leicht subikterische Skleren auf, die Leber reichte handbreit unter den rechten Rippenbogen, war derb, scharfrandig und druckempfindlich, der untere Milzpol war eben palpabel. Die Harnurobilinoide waren 1:8 vermehrt, Senkung 78/110, Weltmann 0,3‰, Gesamteiweiß 7,76 g-%, bei 2,8 g-% Albumin und 4,86 g-% Globulin. Wa.R. positiv.

In der Aspirationsbiopsie (Prot.-Nr. 6072) findet sich eine Auflösung des ursprünglichen Lebergefüges in größere und kleinere zum Teil abgerundete und von konzentrischen Bindegewebslamellen umschlossene, zum Teil aber auch unregelmäßig begrenzte oder girlandenförmige Parenchymkomplexe, stellenweise auch eine Aufsplitterung in kleine Leberzellgruppen und einzelne Leberzellen. Das Parenchym ist in breite Bindegewebsfelder eingebettet, die teils vorwiegend kleinrundzellig infiltriert sind, eine Vermehrung und Verdickung von Bindegewebsfibrillen sowie zahlreiche sog. Gallengangsregenerate zeigen, teils zellarm sind, zarte, regelmäßig verlaufende Fibrillen aufweisen und sog. Gallengangsregenerate vermissen lassen. Stellenweise sind diese letzteren Bezirke durch ihre Lage und Gruppierung um ein zentrales Gefäß eindeutig als entepithelisierte und kollabierte, ehemalige Läppchenzentren anzusprechen.

Epikrise. 8½ Monate nach einem sog. Salvarsanikterus findet sich bei einem 27jährigen Mann eine große Leber mit den klinischen Zeichen eines schweren Leberschadens. Der histologisch festgestellte frische, vorwiegend feinknotige Umbau der Leber scheint die Folge ausgedehnter Parenchymnekrosen zu sein.

Fall 44. Eine 38jährige Frau erkrankte während einer antiluischen Behandlung an einer schweren Hepatitis von 8wöchiger Dauer. 10 Monate später wurde anlässlich einer ambulanten klinischen Untersuchung eine harte, vergrößerte Leber und ein Milztumor festgestellt. Die Thymolprobe war stark positiv. Obwohl die Patientin über Übelkeit und ein Druckgefühl im Oberbauch klagte, wurde die spezifische Therapie mit einer Wismutkur fortgesetzt und daran eine weitere kombinierte Kur angeschlossen, die aber nach der 2. Salvarsaninjektion abgebrochen werden mußte, da eine neuerliche 2 Wochen andauernde Gelbsucht auftrat. Wegen dauernder Schmerzen in der Lebergegend suchte die Patientin 23 Monate nach dem Beginn der Lebererkrankung die Klinik auf.

Es bestand kein Ikterus, die Leber und Milz waren je 2 Querfingern unterhalb der Rippenbögen tastbar, derb und druckempfindlich. Es bestanden keine Gefäßsternchen, Oesophagusvaricen waren nicht nachweisbar. Senkung 15/38, Weltmann 0,3‰, Takata 20 mg-%, Thymoltrübung 10 E, Zinksulfatprobe positiv.

Im *Leberpunktat* (Prot.-Nr. 6074) zeigt sich eine ungleichmäßige Veränderung (Abb. 5). Teils ist die Acinusstruktur bei fibrös verbreiterten Periportalfeldern erhalten, teils finden sich breite Narbenfelder und schließlich Areale mit abgerundeten, von konzentrischen Bindegewebslamellen umschlossene Pseudolobuli (Abb. 7). Innerhalb der entzündlich infiltrierten und bindegewebsreichen Narbenfelder sind die ehemaligen Läppchenzentren an ihrer Zellarmut und zarten Faserstruktur noch gut erkennbar (Abb. 2).

Epikrise. Bei einer 38jährigen Frau entwickelt sich nach einem rezidivierenden sog. Salvarsan-Spätikterus ein Krankheitsbild, das klinisch als posthepatitische Cirrhose angesprochen wird. Die Leberpunktion zeigt schwere narbige Leberveränderungen nach ausgedehnten, zum Teil massiven Parenchymnekrosen und stellenweise einen feinknotigen Umbau.

Fall 45. Bei einem 56jährigen Mann, einem Alkoholiker, der vorher keinerlei Beschwerden von seiten der Leber verspürt und keinen pathologischen Lebertastbefund aufgewiesen hatte, entwickelte sich während einer antiluischen Behandlung ein sog. Salvarsan-Spätikterus, der 3 Monate lang anhielt, ohne daß der Patient deshalb seine Arbeit unterbrach. 20 Monate später wurde anläßlich einer ambulanten klinischen Untersuchung die Diagnose einer posthepatitischen Lebercirrhose gestellt und der Patient 26 Monate nach Beginn der primären Gelbsucht in die Klinik aufgenommen. Außer einem Völlegefühl schon nach geringer Nahrungsaufnahme klagte er über keinerlei Beschwerden.

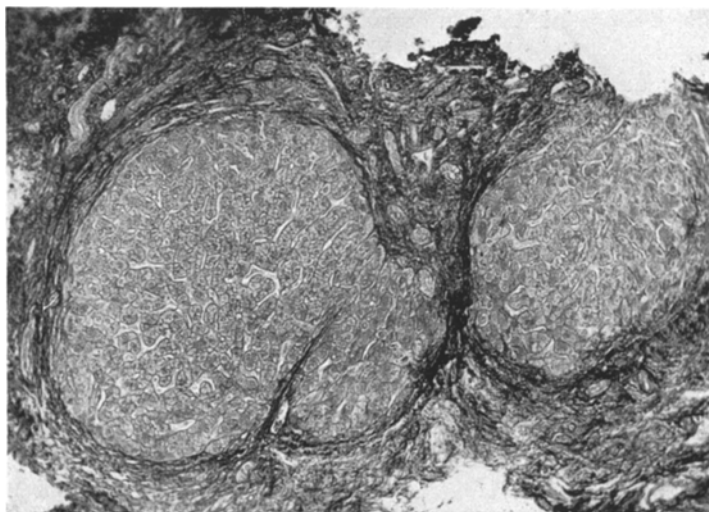


Abb. 7. Fall 44 (wie Abb. 5). Zwei von konzentrischen Bindegewebslamellen umschlossene Pseudobulbi, davon einer mit unregelmäßiger Begrenzung. Mallory, 85:1.

Es bestand kein Ikterus, dagegen fanden sich zahlreiche Gefäßsternchen an der Brust und Nackenhaut. Die Leber war handbreit unter dem rechten Rippenbogen tastbar, scharfrandig, hart und druckschmerzhaft, die Milz war ebenfalls palpabel und hart. Die Harnurobilinoide waren leicht vermehrt, im Blut fanden sich 51 % Lymphocyten und 7 % Monocyten bei 5200 Zellen. Weltmann 0,3⁰/₀₀, Thymol- und Zinksulfatprobe stark positiv.

Im *Leberpunktat* (Prot.-Nr. 6023) finden sich an Stelle der ehemaligen Läppchenstruktur durchwegs nur mehr Pseudoacini, die zum Großteil vollständig abgerundet und von konzentrischen Bindegewebslamellen umgeben sind. Eine Leberzellverfettung wird vermißt. Teils sind die Pseudoacini eng aneinandergelagert, teils durch Narbenfelder getrennt, deren Breite einem oder mehreren Leberläppchen entspricht. Innerhalb dieser Narbenfelder sind noch feinfaserige und zellarme Kollapszonen erkennbar, die sich zum Teil um ein dünnwandiges zentrales Gefäß gruppieren. Sie heben sich deutlich vom umgebenden Narbengewebe ab, das eine starke, vorwiegend kleinrundzellige Infiltration, zahlreiche sog. Gallengangsregenerate und stark verdickte und unregelmäßig verlaufende Bindegewebsfasern aufweist.

Epikrise. Bei einem 56jährigen, vorher anscheinend lebergesunden Alkoholiker, wird mehr als 2 Jahre nach einem protrahiert verlaufenen

sog. Salvarsanikterus die Entwicklung einer posthepatitischen Lebercirrhose vermutet. Unter Berücksichtigung des Leberpunktionsbefundes wird die Diagnose einer bereits älteren, weitgehend umgebauten, feinknotigen posthepatitischen Cirrhose von hypertrophischem Typ gestellt.

Bezüglich des *klinischen* Verhaltens unserer Fälle ist hervorzuheben, daß sämtliche einen positiven Lebertastbefund aufwiesen, 10mal war gleichzeitig auch die Milz vergrößert. Bei einzelnen Fällen bestanden im Verlaufe der einleitenden, besonders schweren Hepatitis Ascites und Ödeme, die mit einer beträchtlichen Verminderung des Serumeiweißes und einer Umkehrung des Albumin-Globulin-Quotienten einhergingen. Mit dem Abblassen der initialen Gelbsucht normalisierten sich die Verschiebungen im Serumeiweiß weitgehend, Ascites und Ödeme wurden ausgeschwemmt und waren im späteren Krankheitsverlauf unserer relativ frischen posthepatitischen Cirrhosen nicht zu beobachten. Ebenso fehlten Oesophagusvaricen oder andere Zeichen einer portalen Hypertension. Gefäßsternchen waren bei mehreren Patienten festzustellen. Subjektive Beschwerden waren teils gering, teils fehlten sie vollständig.

Laboratoriumsmäßig ergab sich mit 2 Ausnahmen bei allen Fällen ein pathologischer Befund. Am häufigsten fanden sich eine vermehrte Urobilinoidausscheidung im Harn und eine positive Takatareaktion in der Modifikation nach MANCKE-SOMMER (je 12 Fälle), häufig war die Thymolprobe positiv (8 Fälle), die Erythrocytensenkung beschleunigt und das WELTMANNSche Coagulationsband verlängert (je 7 Fälle). Die erwähnten Ausnahmen bildeten ein Fall, bei dem es sich wahrscheinlich um eine MARCHANDSche Hyperplasie handelte (Fall 33) und ein sicherer Fall einer posthepatitischen atrophischen Lebercirrhose (Fall 37, Abb. 6), bei denen 1½ Jahre bzw. 1 Jahr nach Krankheitsbeginn sämtliche Laboratoriumsbefunde normal ausfielen, eine Beobachtung, die aus klinisch-diagnostischen Gründen besonders hervorzuheben ist.

Überblickt man die *Anamnesen* der obigen Fälle (Tabelle 3), so fällt auf, daß die primäre Hepatitis bei vielen, aber durchaus nicht bei allen durch einen schweren, protrahierten oder rezidivierenden Verlauf ausgezeichnet war (Tabelle 4). Dieser Umstand steht mit der eingangs erwähnten Beobachtung in Einklang, daß der klinische Ablauf der einleitenden Hepatitis nicht immer ein zutreffendes Bild von der Schwere des zugrunde liegenden anatomischen Krankheitsprozesses liefern muß. Auch bei einem ausgesprochen milden Krankheitsverlauf kann die Aspirationsbiopsie schwere Leberveränderungen mit ausgedehnten Parenchymnekrosen aufdecken, denen für das spätere Schicksal der Leber besondere Bedeutung zuzukommen scheint, wie unten zu zeigen sein wird.

Der Alkohol kann bei unseren Fällen weder als Ursache, noch als Hilfsfaktor der Cirrhoseentstehung eine wesentliche Rolle spielen, da

6 von ihnen abstinente lebten, 9 nur gelegentlich Alkohol zu sich nahmen, und nur ein einziger (Fall 45) als Alkoholiker zu bezeichnen ist.

Bei den meisten frischeren Fällen (Fall 34—41) deckte die *histologische* Untersuchung Entparenchymisierungszone nach ausgedehnten zentralen und mehr oder weniger breiten peripheren Parenchymnekrosen auf, die zu einer Aufsplitterung des erhaltenen Läppchenparenchyms in insel- oder girlandenförmige Leberzellkomplexe, kleinere Leberzellgruppen oder auch einzelne Leberzellen geführt hatten (Abb. 6). Eine

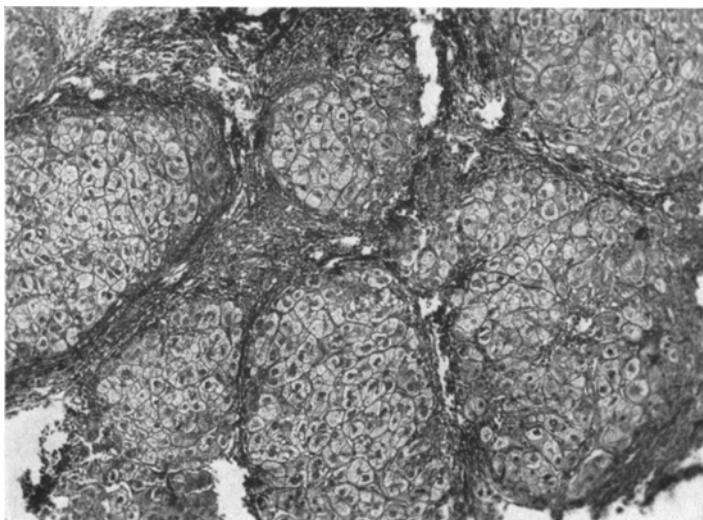


Abb. 8. Fall 43. Atrophische posthepatitische Cirrhose. (Krankheitsdauer 21 Monate.) Kleine, abgerundete und von konzentrischen Bindegewebslamellen umschlossene Pseudolobuli. Mallory, 85:1 (⁴).

Abbrundung erhalten gebliebener Parenchyminseln gegenüber den umgebenden Kollapsfeldern war erstmalig $3\frac{1}{2}$ Monate nach Gelbsuchtsbeginn feststellbar (Fall 35) und allgemein nach dem 6. Krankheitsmonat nachzuweisen, wobei vereinzelt bereits typische, von konzentrischen Bindegewebslamellen umschlossene *Pseudolobuli* zu beobachten waren (Fall 37—40). Nach 21—26 Monaten war der pseudolobuläre Umbau zum überwiegenden Teile abgeschlossen (Fall 43—45 und 47, Abb. 5, 6 und 8). Eine *Bindegewebsvermehrung* war in leichter Form zum Teil bereits bei den frischen Fällen festzustellen und erreichte bei manchen, die jünger als 1 Jahr waren, schon beträchtliche Grade, während sie bei anderen nach 2 und mehr Jahren noch als geringfügig zu bezeichnen war.

Eine posthepatitische Cirrhose mit vollständig abgeschlossenem Umbau konnten wir⁶ erst nach $3\frac{1}{2}$ jähriger Krankheitsdauer beobachten (Obduktionsfall). Weiters konnten wir über posthepatitische Cirrhosen bei 3 Alkoholikern berichten, die

Tabelle 4. Die untersuchten Fälle mit besonderer Berücksichtigung der Grundkrankheit, deren Intensität und Ablauf.

Histologischer Befund	Restitutio ad integrum	Sklerosen	Fibrosen	Cirrrosen	Summe
Gesamtzahl der aspirations- biopsisch untersuchten Fälle.	23	3	6	16	48
a) Grundkrankheit:					
Hepatitis epidemica . .	14	1	3	6	24
Serumhepatitis (mit sog. Salvarsanikterus)	9	2	3	10	24
b) Verlauf:					
leicht	5	—	1	2	8
mittelschwer	14	3	2	9	28
schwer	4	—	3	5	12
c) Verlaufsform:					
normal	3	1	2	7	13
rezidivierend	8	1	2 ¹	2	13
protrahiert	5	1	2	5 ²	13
Reinfekt	7	—	—	2	9

¹ Davon 1 Fall außerdem noch an einem Reinfekt erkrankt.² Davon 1 Fall außerdem rezidivierend.

gegenüber den hier mitgeteilten Fällen einen abweichenden Krankheitsverlauf aufwiesen. Bereits nach 4-, 6- bzw. 12monatiger Krankheitsdauer kam es zu Ascites und Ödemen. Der Tod trat bei den beiden ersten Fällen je 1 Monat später im Coma hepaticum bzw. nach einer Oesophagusvaricenblutung ein. Der letztere Patient verstarb interkurrent. Die Obduktion zeigte bei allen Fällen einen Leberumbau nach ausgedehnten Parenchymnekrosen, der bedeutend weiter fortgeschritten erschien, als bei entsprechenden posthepatitischen Cirrhosefällen von Nichtalkoholikern. Es wurde deshalb die Frage aufgeworfen, ob der beschleunigte Krankheitsablauf Folge einer bereits vorher bestandenen, latenten, durch den chronischen Alkoholismus bedingten Leberschädigung gewesen sein könnte.

Die von ROHOLM und KRARUP³⁵ angegebenen Zeiträume der Cirrhoseentwicklung sind sicherlich zu kurz bemessen. Diese Untersucher gaben an, das vollentwickelte histologische Bild der Lebercirrhose schon 12—17 Tage nach dem Einsetzen der Gelbsucht beobachtet zu haben. Wahrscheinlich wurde von ihnen eine Auflösung der Läppchenstruktur nach ausgedehnten Parenchymnekrosen beobachtet, die zwar unserer Erfahrung nach die Grundlage der posthepatitischen Cirrhoseentwicklung darstellt, aber erst nach Einsetzen des regenerativen Umbaus und der entzündlichen Narbenbildung als Cirrhose bezeichnet werden kann.

In mehreren Punktaten (Fall 33, 40—42, 44 und 45) fanden sich ausgedehnte *Kollapsfelder* nach massiven Nekrosen des gesamten Parenchyms einzelner Läppchen oder ganzer Läppchengruppen. Innerhalb der kollabierten Areale konnten die ehemaligen Läppchenzentren noch 2 Jahre nach der primären Hepatitis mit Hilfe von Bindegewebs- und Elasticafärbungen identifiziert werden (Fall 44 und 45, Abb. 2).

Häufig konnten gleichzeitig mit einem deutlichen Umbau des Lebergefüges Abschnitte beobachtet werden, in denen die Läppchenstruktur — zumeist unter gleichzeitiger fibröser Induration der Periportalfelder — erhalten geblieben war (Fall 34—36, 39, 42, 46, 48, Abb. 5; siehe auch im Abschnitt über die Fibrose). Bei frischeren Fällen fanden sich innerhalb dieser Areale häufig noch umschriebene Entparenchymisierungs-zonen in den Läppchenzentren, bei älteren wurden diese meist vermißt, offenbar weil das zentrale Parenchym inzwischen wiederhergestellt worden war. Ob es sich bei diesen Bezirken tatsächlich um unverändertes Parenchym handelt, oder ob sie *groben Knoten* einer MARCHANDSchen Hyperplasie oder grobknotigen Cirrhose entsprechen, kann infolge der Schmalheit der Leberstanzen nicht sicher entschieden werden. Der gleichzeitige Nachweis von breiten Kollapsfeldern oder Narbenzügen scheint uns eher für das Vorliegen einer MARCHANDSchen Hyperplasie zu sprechen (Fall 33).

Wenn versucht werden soll, aus dem histologischen Untersuchungsergebnis und der Klinik der einzelnen Fälle etwas über die vermutlich vorliegende Leberveränderung auszusagen (Tabelle 3), so dürfte es sich bei 5 Fällen (37, 38, 43, 45, 47), die im Leberpunktat einen gleichmäßig feinknotigen Umbau erkennen ließen und bei denen eine kleine, harte Leber vorlag, um *posthepatitische, atrophische Lebercirrhosen von LAENEC'schem Typ* handeln. Fall 33 und 42 zeigten neben Kollaps- bzw. Narbenfeldern nach massiven Parenchymnekrosen Areale mit erhaltener Läppchenstruktur. Unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes spricht dieser Befund bei Fall 33 für das Vorliegen einer Frühform einer *grobknotigen Cirrhose aus subakuter Leberatrophie* oder einer *MARCHANDSchen Hyperplasie*. Im Fall 42 weist der histologische Befund ebenfalls in diese Richtung (Abb. 1), kann aber nach der Anamnese und dem klinischen Befund nur als wahrscheinlich bezeichnet werden.

Die primäre Hepatitis hatte bei diesem 38jährigen Patienten einen durchschnittlichen Verlauf genommen. 1½ Jahre später traten Müdigkeit und ein Druckgefühl im rechten Oberbauch auf. Die Leber war 1½ Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar, etwas druckempfindlich und von vermehrter Konsistenz. Die Leberfunktionsproben fielen zum Teil pathologisch aus.

In den restlichen 9 Fällen fanden sich histologisch sowohl Leberabschnitte mit erhaltener Läppchenstruktur und Kollaps- bzw. Narbenfelder, als auch Parenchyminseln bzw. Pseudobuli. Der Palpationsbefund war pathologisch, die Laboratoriumsteste zeigten zum Teil einen positiven Ausfall. Da die Aspirationsbiopsien diese Fälle weder den posthepatitischen Cirrhosen vom feinknotigen, noch vom grobknotigen Typ zuordnen ließen, haben wir sie in unseren histologischen Befunden als *posthepatitische Cirrhosen von unregelmäßigem Bau* bezeichnet. Sie dürften zum Großteil den grobknotigen Cirrhosen zuzuzählen sein.

Zusammenfassung.

1. Es wird über aspirationsbiopsische Leberuntersuchungen bei 48 Patienten berichtet, die verschieden lange Zeit vorher ein- oder mehrmals an Hepatitis epidemica oder homologer Serumhepatitis erkrankt gewesen waren. Es wird ein Überblick über diejenigen Leberveränderungen bei Hepatitis gegeben, die anscheinend für die Entwicklung posthepatitischer Leberschäden von Bedeutung sind und werden die Fehlerquellen erörtert, die sich bei der Beurteilung posthepatitischer Leberveränderungen aus ungezielt gewonnenen Punktaten ergeben können.

2. Ein Großteil der von uns untersuchten Hepatitiden, insgesamt 23 Fälle, heilten auch anatomisch — oft in überraschend kurzer Zeit — mit einer Restitutio ad integrum aus. Diese kann noch bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres ebenso stattfinden, wie bei klinisch und auch anatomisch schwer verlaufenden Fällen. Einem klinisch schweren Verlauf müssen nicht immer schwere anatomische Veränderungen entsprechen und umgekehrt.

3. In 3 Biopsien fand sich lediglich eine Verdichtung der intraacinarären und periportal fibrillären Struktur, was wir als *Sklerose* bezeichnen möchten, in weiteren 6 Biopsien waren diese sklerotischen Veränderungen bei erhaltener Läppchenstruktur mit einer starken Verbreiterung der Periportalfelder vergesellschaftet (*Fibrose*). Der diagnostische und prognostische Wert derartiger, mittels ungezielter Leberpunktion gewonnener Befunde wird erörtert.

4. Bei 16 Fällen war aspirationsbiopsisch eine Auflösung der Läppchenstruktur mit regeneratischem Umbau des erhaltenen Leberparenchyms und zum Teil mit Bindegewebsvermehrung nachzuweisen. Die primäre Hepatitis war klinisch nur bei einem Teil dieser Fälle durch einen schweren, protrahierten oder rezidivierenden Krankheitsverlauf ausgezeichnet gewesen, hatte aber anatomisch über ausgedehnte Parenchymnekrosen zur Zerstörung der Läppchenstruktur geführt (Auflösung in insel- oder girlandenförmige Parenchymkomplexe, entparenchymisierte Kollapsfelder). Bei einem Teil der Fälle war die Leber in ungleichmäßiger Weise verändert, so daß sich neben schwer geschädigten Abschnitten Areale fanden, in denen das Läppchengefüge erhalten geblieben war. Der Alkohol spielte bei unseren Fällen keine wesentliche Rolle.

5. Einen pseudolobulären Umbau konnten wir frühestens $3\frac{1}{2}$ Monate, allgemein 6 Monate nach Gelbsuchtsbeginn beobachten. Innerhalb von Kollapsfeldern ließ sich die frühere Läppchenstruktur noch 2 Jahre nach Krankheitsbeginn erschließen.

6. Wenn ein posthepatitischer Leberumbau mittels ungezielter Leberpunktion nachgewiesen wird, kann ein Rückschluß auf die gesamte Leber nur mit Vorsicht und erst nach genauer Berücksichtigung des klinischen Bildes vorgenommen werden. Unter Beobachtung dieser Voraussetzung

scheint es sich bei 5 unserer Fälle um atrophische (LAENNECSche) Cirrhosen und bei 2 um grobknotige Cirrhosen aus subakuter Leberatrophie oder MARCHANDSche Hyperplasien zu handeln. 9 Fälle zeigten histologisch einen unregelmäßigen Bau. Sie dürften den grobknotigen Cirrhosen zuzuzählen sein.

Literatur.

- ¹ALBRICH, E.: Wien. klin. Wschr. **1941**, 910. — ²AXENFELD, H., u. K. BRASS: Frankf. Z. Path. **57**, 147 (1943). — ³AXENFELD, H., u. K. BRASS: Frankf. Z. Path. **59**, 281 (1948). — ⁴BARBACCI, O.: Beitr. path. Anat. **30**, 49 (1901). — ⁵BENDA, L., F. GERLACH, E. RISSEL u. H. THALER: Arch. Virusforsch. **4**, 89 (1949). — ⁶BENDA, L., E. RISSEL u. H. THALER: Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 477 (1950). — ⁷BERGSTRAND, H.: Über die acute und chronische gelbe Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung ihres epidemischen Auftretens in Schweden im Jahre 1927. Leipzig: Georg Thieme 1930. — ⁸BLUMFELD, A. L.: Amer. J. Med. Sci. **195**, 429 (1938). — ⁹DIBLE, J. H., and J. McMICHAEL: Brit. J. Vener. Dis. **1943**. — ¹⁰DIBLE, J. H., J. McMICHAEL and S. SHERLOCK: Lancet **1943 II**, 402. — ¹¹EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — ¹²FRASER, A.: Amer. J. Med. Sci. **152**, 202 (1916). — ¹³HIMSWORTH, H. P.: Lectures on the liver and its diseases. Blackwell Scient. Publ. Oxford 1950. — ¹⁴HOFFBAUER, F. W.: J. Amer. Med. Assoc. **134**, 666 (1947). — ¹⁵JONES, CH. M., and G. R. MINOT: Boston Med. J. **189**, 531 (1923). — ¹⁶KALK, H.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 308. — ¹⁷KALK, H.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 471. — ¹⁸KALK, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **193**, 342 (1948). — ¹⁹KALK, H., u. F. BÜCHNER: Klin. Wschr. **1947**, 874. — ²⁰KLATSKIN, G., and E. M. RAPPAPORT: Ann. Int. Med. **26**, 13 (1947). — ²¹KOSZALKA, M. F., M. C. F. LINDERT, H. M. SNODGRASS and H. B. LERNER: Arch. Int. Med. **84**, 782 (1949). — ²²KRETZ, R.: Wien. klin. Wschr. **1900**, 271. — ²³KÜHN, A.: Beitr. path. Anat. **109**, 589 (1947). — ²⁴LUCKÉ, B.: Amer. J. Path. **20**, 595 (1944). — ²⁵MALLORY, F. B.: Bull. Hopkins Hosp. **22**, 69 (1911). — ²⁶MALLORY, T. B.: J. Amer. Med. Assoc. **134**, 655 (1947). — ²⁷MARCHAND, F.: Beitr. path. Anat. **17**, 206 (1895). — ²⁸MARCHAND, F.: Verh. dtsch. path. Ges. (5. Tagg) **1903**, 86. — ²⁹MARKOFF, N. G.: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 93. — ³⁰MOON, V. H.: Arch. of Path. **18**, 381 (1934). — ³¹RISSEL, E., u. F. WEWALKA: Wien. klin. Wschr. **1951**, 16. — ³²RÖSSLE, R.: Schweiz. med. Wschr. **1929**, 4. — ³³RÖSSLE, R.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. V/1, S. 243ff. Berlin: Springer 1930. — ³⁴ROHOLM, K., u. P. IVERSEN: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (51. Tagg) **1939**, 359. — ³⁵ROHOLM, K., u. N. B. KRARUP: Acta med. scand. (Stockh.) **108**, 306 (1941). — ³⁶ROHOLM, K., u. N. B. KRARUP: Arch. f. Dermat. **181**, 521 (1941). — ³⁷ROULET, F.: Virchows Arch. **310**, 436 (1943). — ³⁸SHERLOCK, S.: Lancet **1948 I**, 817. — ³⁹SHERLOCK, S., and V. WALSHE: Lancet **1946 II**, 482. — ⁴⁰SIEGMUND, H.: Münch. med. Wschr. **1942 I**, 463. — ⁴¹SIEGMUND, H.: Virchows Arch. **311**, 180 (1944). — ⁴²STEINHAUS, J.: Prag. med. Wschr. **1903**, 323, 337. — ⁴³STROEBE, H.: Beitr. path. Anat. **21**, 379 (1897). — ⁴⁴THALER, H.: Zbl. Path. **87**, 444 (1951). — ⁴⁵UMBER: Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 537. — ⁴⁶VOEGT, H.: Klin. Wschr. **1943**, 318. — ⁴⁷WERTHEMANN, A.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **4**, 43 (1948). — ⁴⁸WERTHEMANN, A., u. G. BODOKY: Schweiz. Z. Path. Suppl. **10**, 176 (1947).

Anschrift der Verfasser: Wien, I. Medizinische Universitätsklinik.