

Reaktionsformen der Leber im Neugeborenen- und Säuglingsalter (Beobachtungen bei frühkindlichen Lebercirrhosen)*

HARRO SEELIGER

Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. G. DHOM)

Eingegangen am 3. Februar 1968

Forms of Reaction in the Liver of Infants

Summary. In some cases of infantile cirrhosis of the liver the normal radial order of the parenchymal plates is absent, thus proving the process of illness had begun intrauterine. The manner in which the liver reacts to a noxa depends on the morphological and functional maturity of the organ. The spectrum of possible inflammatory responses of fetal or neonatal liver is conditioned by the evolutionary maturation occurring during ontogenesis. In the perinatal period the reaction is primarily histiocytic and fibrillar. Round-cell infiltrates are lacking or only sparse. The fibro-histiocytic reaction is non-specific, as may be deduced from findings in a case of glycogen-storage disease. A special case indicates fibrosis may develop independent of the periportal fields.

Zusammenfassung. In geeigneten Fällen kann bei kindlichen Lebercirrhosen auf Grund der ausgebliebenen postnatalen Radiäranordnung der Leberzellplatten zu den Zentralvenen nachgewiesen werden, daß die Lebererkrankung bereits intrauterin begonnen hat. Die Reaktionsweise der Leber auf eine Noxe hängt von der funktionellen und morphologischen Reife des Organs ab. Die entzündlichen Reaktionsmöglichkeiten der Leber der Feten und der Neugeborenen unterliegen einer Entwicklung, die im Laufe der Ontogenese heranreifen. In der Perinatalzeit herrscht die histiocytäre und fibrilläre Reaktion vor. Rundzellinfiltrate werden vermißt oder sind nur spärlich nachweisbar. Die fibro-histiocytäre Reaktion ist — wie Befunde bei Glykogenspeicherkrankheiten ergeben — unspezifisch. Eine besondere Beobachtung zeigt, daß die Fibrosierung des Parenchyms unabhängig von Periportalfeldern entstehen kann.

Daß die Abwehrvorgänge und -möglichkeiten des heranreifenden menschlichen Organismus sich entwickeln, wird allgemein anerkannt (RÖSSE, 1923; DOERR, 1964; THALHAMMER, 1967 u.a.); in der Stammesgeschichte wird eine Evolution der Abwehrvorgänge angenommen, die zum Begriff der „Phylogenese der Entzündung“ (DOBBERSTEIN, 1960) geführt hat. Ob Zusammenhänge zwischen der Ontogenese der menschlichen Entzündung und der Phylogenese bestehen, ist bisher nicht nachgewiesen worden. Detaillierte Vorstellungen darüber, wie sich am Einzelorgan diese Entwicklungsvorgänge der entzündlichen Reaktion verhalten, liegen bisher für die angeborenen Herzfehler und die fetale Endokarditis vor (GOERTTLER, 1957). Es gilt, daß die Abwehrvorgänge sich bei zunehmendem Alter des menschlichen Feten denen der Postnatalzeit nähern (THALHAMMER, 1967). Bei der Leber scheint dabei eine Spezifität der Reaktion auf die so zahlreichen Noxen nicht zu bestehen. So ist allein auf Grund des histologischen Leberbildes beim Neugeborenen nicht zu entscheiden, ob etwa eine Gallengangsatresie oder

* Obduktionen durchgeführt im Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Darmstadt. Herrn Prof. Dr. SCHOPPER bin ich für die Überlassung des Materials zu größtem Dank verpflichtet.

eine Riesenzellhepatitis vorliegt. Hier hilft auch nicht der Nachweis von Riesenzellen, die von SCHAFFNER u. POPPER (1963) in gleicher Weise, nur in wechselnder Menge, bei Zytomegalie, Gallengangsatresie und Riesenzellhepatitis nachgewiesen wurden. Dabei sind die Riesenzellen offenbar Ausdruck einer Regeneration (SHORTER u. Mitarb., 1961) bei gestörtem Teilungsmechanismus. Als mögliche Ursache einer Lebercirrhose im Säuglings- und Kindesalter kommen folgende Faktoren in Betracht:

1. Morbus hämolyticus neonatorum,
2. Virushepatitis,
3. Extra- und intrahepatische Gallengangsmißbildungen (z. T. als sog. Pseudocirrhosen),
4. Cholangiolitis (häufig kombiniert mit Hyperplasie der intrahepatischen Gallengänge),
5. Eiweißmangel (infantile Sklerose, Kwashiorkor),
6. Stoffwechselerkrankungen (Glykogenspeicherkrankheit, Galaktosämie),
7. Fettschleimhaut bei cystischer Pankreasfibrose,
8. Lues.

Es ist ungemein schwierig, bei der Obduktion im Einzelfall die Ursachen nachzuweisen, wenn nicht Entwicklungsstörungen der extrahepatischen Gallengänge oder klinisch gesicherte angeborene Stoffwechselerkrankungen vorliegen. Auf die Ätiologie soll hier nicht näher eingegangen werden; es interessieren uns die Reaktionen der Leber auf die verschiedenen Noxen und dabei vor allem zwei Fragen:

1. Ist morphologisch unterscheidbar, ob eine Leberschädigung intrauterin oder postnatal begonnen hat?
2. Welche Reaktionsmöglichkeiten haben die fetale Leber und die Leber im Kleinkindesalter?

Dazu untersuchten wir 3 Kinder mit Lebercirrhosen ungeklärter Ursache, die sicher keine Mißbildungen des extra- und intrahepatischen Gallengangssystems aufwiesen, sowie zwei Lebern bei Glykogenspeicherkrankheit und die Leber eines 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes mit dem morphologischen Bild einer infantilen Sklerose.

I. Beobachtungen bei frühkindlichen Lebercirrhosen

Bei zwei Kindern, die im Alter von 2 Monaten verstarben, läßt sich nachweisen, daß die Erkrankung bereits intrauterin begonnen haben muß.

Fall I (S. 346/65)

Vorgeschichte

Zwei Monate alt gewordener weiblicher Säugling wurde moribund in die Klinik aufgenommen. Zunehmendes Erbrechen, grünliche Durchfälle und allgemeiner Verfall waren die einzigen Symptome. Kein Ikterus, kein Ascites. Das Körpergewicht lag beim Tode 300 g unter dem Geburtsgewicht. Klinische Diagnose: Akute Dyspepsie? Toxikose? Invagination? Dystrophie?

Obduktionsbefund

3950 g schwerer, 59 cm großer magerer weiblicher Säugling. Kein Ikterus! Leber von regelrechter Größe, Oberfläche glatt! Blaßgelbe Farbe. Konsistenz sehr derb! Auf der Schnittfläche gelblich-schwach grünlich verfärbtes Parenchym, Läppchenzeichnung nicht erkennbar. Regelrecht angelegte extrahepatische Gallengänge und Gallenblase. Konsistenz der etwas vergrößerten dunkelroten Milz vermehrt. Herz schlaff dilatiert, Lungenödem.

Mikroskopische Befunde

Leber. Diffuse panlobuläre Fibrose mit erheblich bindegewebig verbreiterten Periportalfeldern mit fibrohistiocytären Proliferationen ohne Rundzellinfiltrate. Sogenannte Gallengangswucherungen in dem Bindegewebe nachweisbar. Breit kollagenisierte Gitterfasern umspinnen einzelne Leberepithelien und Epithelgruppen in allen Läppchenabschnitten. Mäßige intrahepatische Cholestase, z. T. in Form feiner Tropfen in einzelnen Leberepithelien, z. T. großtropfig zwischen den Leberepithelien, stellenweise tubulusähnliche Anordnung der Leberepithelien um größere Galleylinder. Einzelne mehrkernige Riesenzellen. Zentralvenen reichlich nachweisbar, jedoch völlig fehlende radiäre Zuordnung der Leberepithelien zu den Zentralvenen. Eisenpigment im Bindegewebe in feinkörniger Form, in einzelnen Leberepithelien auch in grobscholliger Form. Levaditi-Färbung auf Spirochäten negativ. Die übrigen Organe zeigten: Hyperämie und Pulpahyperplasie der Milz. Geringe herdförmige Fibrose des Pankreas, Hyperämie und Ödem der Lungen, Hyperämie der Nieren, Ödem der Darmschleimhaut. Herzmuskel ohne pathologischen Befund.

Die Lues-Reaktionen des Leichenblutes waren negativ, der Liquor der Leiche zeigte eine positive Meinecke-Reaktion.

*Fall II (S. 72/66)**Vorgeschichte*

Im Alter von 2 Monaten und 8 Tagen verstorbener weiblicher Säugling. Geburtsgewicht 3300 g, Beckenendlage; erstes Kind gesunder Eltern. Nach 4 Wochen Geburtsgewicht nicht wieder erreicht. Zunehmendes Ausspucken der Nahrung, Aufstoßen. Bei der klinischen Aufnahme 10 Tage vor dem Tod: Dystrophischer Säugling, aufgetriebener Leib, dürrtisches Fettpolster, leichte Tachypnoe, Ödem der Bauchhaut, der Ober- und Unterschenkel. Leber und Milz nicht sicher zu beurteilen. Kein Ikterus! Verlauf: Bei mehrfachen Bauchpunktionen Ascites mit spez. Gewicht von 1010 abgelassen. Leber zunehmend vergrößert tastbar, scharf-randig mit glatter(!) Oberfläche, Blutsenkung normal. SGOT und SGPT leicht erhöht. Niedriges Serum-Gesamt-Eiweiß (4,0 g-%). Elektrophoresediagramm unauffällig! Bilirubin im Serum 1,0 mg-%, Harnstoff im Serum an der oberen Normgrenze (43 mg-%). Seroreaktionen auf Lues negativ. Bei der i.v.-Pyelographie stellte sich die rechte Niere nicht dar. Final hohe Temperaturen und hämatinhaltiges Erbrechen. Klinische Diagnose: Verdacht auf angeborene Lebercirrhose.

Obduktionsbefund

3150 g! schwerer, 51 cm! großer weiblicher Säugling in erheblich reduziertem Ernährungszustand. Wenige Kubikcentimeter Ascites (häufige Punktionen). Lebergewicht 150 g, Milz 17 g. Oberfläche der Leber glatt! Konsistenz derb. Schnittflächenfarbe und Oberfläche gelb glänzend. Ödem der Darmschleimhaut. Meteorismus. Beinödeme. Mäßige Erweiterung der Ösophagusvenen. Ausgedehnte Aspirationsbronchopneumonie.

Mikroskopische Befunde

Der Befund der Leber entspricht dem des Falles I.

Ausgedehnte Aspirationsbronchopneumonie. Die übrigen Organe zeigen keine wesentlichen pathologischen Befunde.

Den Befund der fehlenden radiären Zuordnung der Leberzellbalken zu den Zentralvenen (Abb. 1) in den beiden Fällen sehen wir im Zusammenhang mit der panlobulären Fibrose (Abb. 2), wobei das kollagenisierte Gitterfasernetz als starres Maschenwerk eine Umstrukturierung mit der typischen radiären Anordnung der Leberzellbalken nach der Geburt verhindert. BECKER u. KOSEGARTEN (1963) haben diesen Texturwandel der normalen postnatalen Leberreifung eingehend untersucht. Die ausgebliebene Umstrukturierung der Leberläppchen berechtigt zu der Schlußfolgerung, daß die Prozesse der Fibrosierung intrauterin begonnen haben.

Bei der folgenden Beobachtung war dieser Schluß nicht möglich.

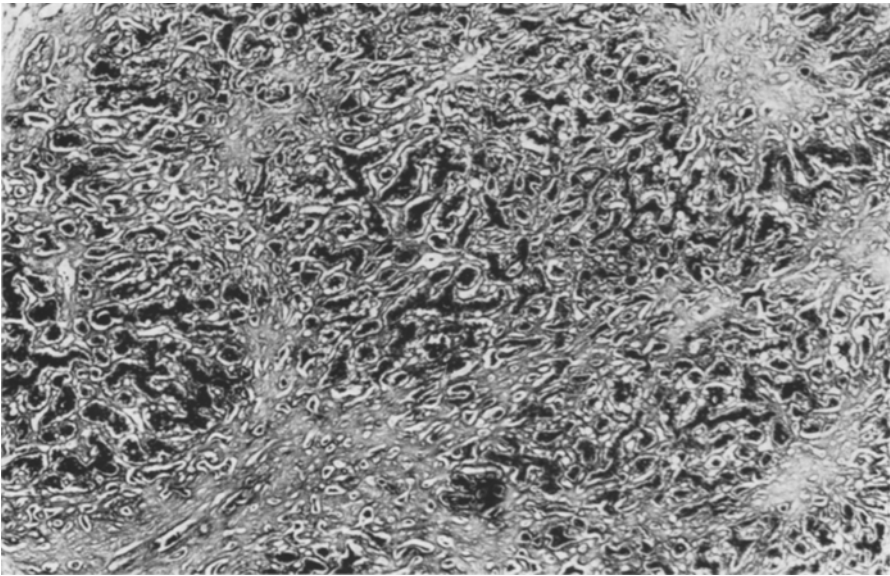


Abb. 1. Fall I, 2 Monate alter weiblicher Säugling. Panlobuläre Lebercirrhose im Gitterfaserbild. Fehlende radiäre Zuordnung der Leberzellbalken zu den Zentralvenen. Krankheitsbeginn: wahrscheinlich intrauterin; Gomori; Leitz-Ortholux Objektiv $4\times$

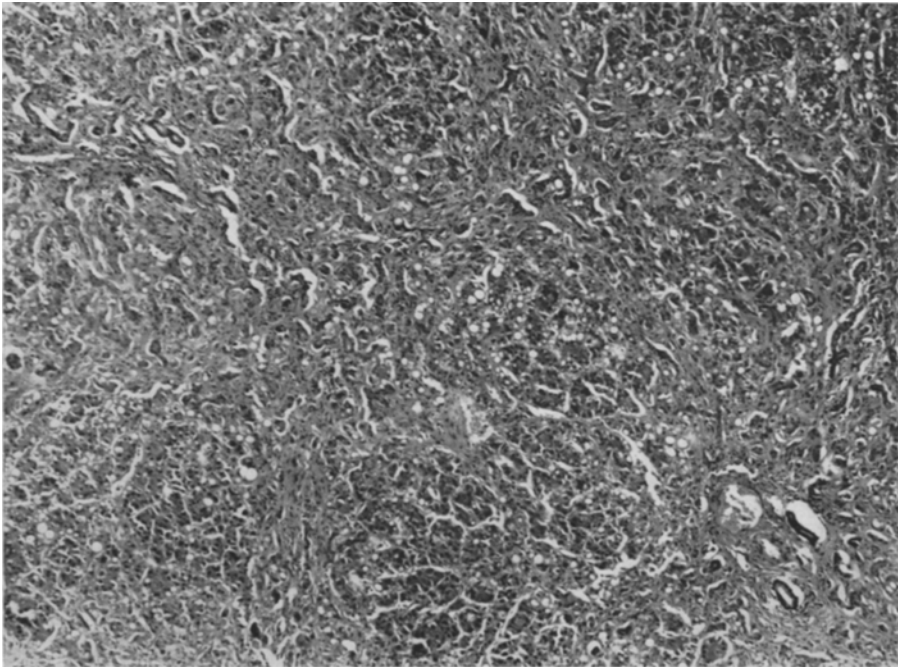


Abb. 2. Fall II, 2 Monate alter weiblicher Säugling. Panlobuläre Lebercirrhose, reichlich sog. Gallengangswucherungen. Keine Rundzellinfiltrate, keine Blutbildungsherde. Krankheitsbeginn: wahrscheinlich intrauterin; H.-E., Leitz-Ortholux Objektiv $4\times$

*Fall III (S. 575/62)**Vorgeschichte*

Im Alter von 6 Monaten verstorbenes Mädchen, das als Frühgeburt mit einem Geburtsgewicht von 1780 g zur Welt kam. Aufzucht in der Kinderklinik anfangs ohne Besonderheiten. Nach 2 Monaten stärkere Blutungen aus Injektionsstellen. Zunehmender Verfall, langsam auftretender Ikterus, acholische Stühle. Laborbefunde sprachen für eine Leberparenchymschädigung. Verdacht auf eine „zumindest partielle intrahepatische Gallengangsmißbildung“. Zeitweilige Besserung. Dann zunehmende Lebervergrößerung, Fieber. Klinische Diagnose: Verdacht auf Lebercirrhose.

Obduktionsbefunde

Kleinknotige, z. T. diffuse Lebercirrhose mit kaum erkennbarer feinhöckriger Oberfläche. Geringgradiger allgemeiner Ikterus. 50 cm³ Ascites. Trübung der Herzmuskulatur. Dilatation des ganzen Herzens.

Mikroskopische Befunde

Leber. Hochgradig fibrös-zellig verbreiterte Periportalfelder mit netzförmigen Ausläufern in das Parenchym und kräftig entwickelter perilobulärer Fibrose, aber auch reichlich sog. Pseudolobuli. Sehr zahlreiche sog. Gallengangswucherungen. Zentralvenen z. T. exzentrisch gelegen. Radiärordnung der Leberzellplatten sehr unregelmäßig, aber an einzelnen Stellen deutlich erkennbar. Vereinzelt mehrkernige Riesenzellen. Erhebliche intra- und intercelluläre Cholestase. Mäßige fleckförmige fein- bis großtropfige Verfettung der Leberepithelien. Keine Rundzellinfiltrate, keine Blutbildungsherde.

Übrige Organe: Hyperämie und geringe ikterische Nephrose. Hyperämie und Ödem der Lungen, sonst kein wesentlicher pathologischer Befund.

Die Reaktionsweise des Lebermesenchyms besteht bei den drei beschriebenen Fällen in einer fibrohistiocytären Reaktion der Periportalfelder mit erheblicher Verbreiterung und im Schnitt flächenhafter und netzförmiger Kollagenisierung. Im Gegensatz zu der Reaktionsweise der Erwachsenenleber treten dabei lymphocytäre Infiltrate ganz in den Hintergrund (Abb. 3.)

In unseren Fällen fehlen auch Blutbildungsherde (Abb. 2 und 3), die als besondere entzündliche Reaktionsform der fetalen und Neugeborenenleber von ZOLLINGER (1945, 1956) bei Morbus hämolyticus neonatorum angesehen werden. Dabei werden noch bis zum 5. Lebensmonat die Blutbildungsherde nachgewiesen. Auch bei angeborener Lebercirrhose bei ABO-Inkompatibilität beschreibt REIFFENSTUHL (1953), eine „mächtige Bildung von Blutbildungsherden, welche diffus über die ganze Leber verteilt sind“. Die Autoren (insbesondere ZOLLINGER) betonen, daß die Vermehrung der Blutbildungsherde der Leber neben einer kompensatorischen Hyperplasie auch als unspezifische Reaktionsformen angesehen werden müssen, da sie in gleicher Weise „bei Sepsis, Eiweißvergiftung etc.“ (ZOLLINGER, 1956) angetroffen werden. ZOLLINGER (1945, 1956) sieht in ihrer streng perivaskulären Anordnung ein Analogon zu den lymphoplasmocytären Entzündungsherden der Erwachsenen. Derartige Reaktionen müßten wir auch bei den vorliegenden Cirrhosen erwarten, aber hier finden wir sie nicht. Das heißt, daß entweder diese besondere Reaktionsform bei sicherem intrauterinem Beginn der Erkrankung bereits abgeklungen ist, oder aber, daß sie in unseren Fällen nicht bestanden hat. Wir neigen zu der letzten Ansicht, da es sich bei den vorliegenden Fällen um deutlich fortschreitende Prozesse handelt und die Blutbildungsherde bei beiden Fällen, die im Alter von 2 Monaten verstorben sind, diese Reaktionsform noch erkennen lassen müßten. Die Schlußfolgerung daraus ist, daß die Entwicklung der Blutbildungsherde beim Morbus hämolyticus neonatorum (und auch

bei anderen Erkrankungen, z. B. Diabetes) besondere Reaktionen bei diesen Erkrankungen darstellen, die nicht grundsätzlich zum Prinzip der fetalen oder zumindest frühinfantilen Form der Entzündung gehören.

Die Formen der histiocytären und fibrillären Reaktionen mit nachfolgender Kollagenisierung gehören aber, wie DOBBERSTEIN (1960) nachweisen konnte, zu den phylogenetisch alten Reaktionen der Wirbeltiere, während die granulocytäre und fibrinöse Reaktion zu den phylogenetisch jungen Reaktionsformen gehören.

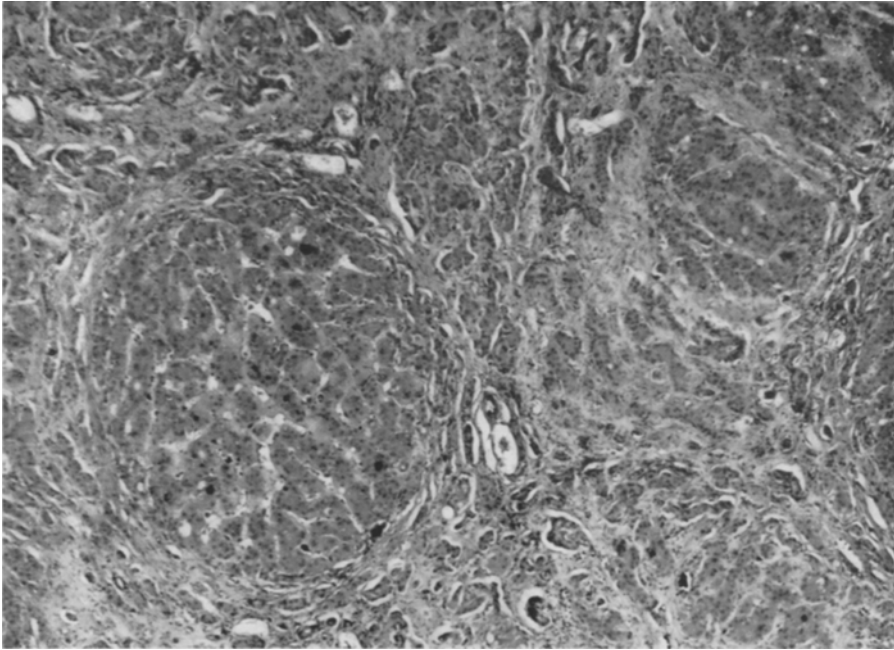


Abb. 3. Fall III, 6 Monate altes Mädchen, kleinknotige Lebercirrhose. Narbenfeld, Cholestase, Krankheitsbeginn: erste Symptome 2. Lebensmonat. H.-E., Leitz-Ortholux Objektiv 4 ×

Ob sich beim Menschen in der Ontogenese diese Stadien der Entzündungsformen wiederholen oder durchlaufen werden, läßt sich bisher allenfalls vermuten, jedoch nicht beweisen. Zweifellos ist die Immunogenese eng mit der Entwicklung der entzündlichen Reaktionen verknüpft; es fällt auf, daß die phylogenetisch alte lymphocytäre Reaktionsweise in unseren Fällen nicht beobachtet wird.

Hier sind die Verhältnisse aber insofern kompliziert, als sich die Bildungsstätten und die Verbreitung im Blut in der Phylogenese ändern. So sind lymphocytäre Reaktionen beim Kaltblüter mit 75—95% Lymphocyten (DOBBERSTEIN), z. B. bei den akuten Entzündungsformen beteiligt. Es bestehen dann bei den großen Lymphocyten morphologische Beziehungen zu den histiocytären Elementen. Erst in der höheren Wirbeltierreihe sind die Lymphocyten an der chronischen Entzündung beteiligt.

II. Beobachtungen bei Glykogenspeicherkrankheit

Daß diese fibrohistiocytäre und fibrilläre Reaktionsweise sicher nicht spezifisch ist, beweisen Beobachtungen bei Stoffwechselkrankheiten.

*Fall IV (S. 282/67, Homburg)**Vorgeschichte*

Im Alter von 4 Wochen verstorbenes männliches Neugeborenes. Geburt nach 6wöchiger Übertragung durch 5 Einleitungen. Geburtsgewicht 4040 g. Nach 3 Wochen klinische Aufnahme wegen Trinkschwäche, Cyanose. Im EKG, das anfänglich physiologisch ausfiel, dann deutliche Störungen mit Erregungsrückbildungen über beiden Kammern und Rechtsherzhypertrophie. Cyanose nahm zu. Tod im hypoxämischen Atemstillstand. Klinische Verdachtsdiagnosen: Vitium cordis congenitum, Fibroelastosis endocardica, Herzglykogenose, Stauungspneumonie.

Obduktionsbefund

Generalisierte Glykogenose: Massive Glykogenablagerungen der Herzmuskulatur, der Leber, der Skelettmuskulatur. Dilatation des ganzen Herzens. Hochgradiger Meteorismus des Dünn- und Dickdarms. Lipoidentspeicherte Nebennierenrinde. Leber vergrößert, Gewicht: 250 g. Konsistenz unauffällig. Farbe braun-violett. Kapsel glatt. Läppchenzeichnung auf der Schnittfläche nicht erkennbar. Milz unauffällig, Gewicht 12,5 g.

Mikroskopische Befunde

Leber. Periportalfelder überwiegend zart mit zarten Bindegewebsausläufern an einzelnen Stellen in das Parenchym. Fehlende radiäre Zuordnung der Leberzellen zur Zentralvene. Kräftig vermehrte Gitterfasern, die z. T. verdickt sind und ausgedehnt netzförmig kollagenisiert. Wasserhelles Protoplasma der Leberepithelien. Glykogennachweis durch Best-Färbung nach Alkoholfixation. Diskrete Blutbildungsherde.

Schreitet der Prozeß bei längerer Überlebenszeit fort, dann können ausgedehnte Fibrosen der Leber entstehen. Über frühkindliche Lebercirrhose bei einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Jungen berichten KLEINSCHMIDT u. REIME (1961). Eine eigene Beobachtung bei einem 13 Monate alten Kind zeigte eine unvollständige perilobuläre Fibrose:

*Fall V (S. 234/67)**Vorgeschichte*

Im Alter von 13 Monaten verstorbener Knabe. 14 Tage vor dem Tod bei bis dahin unauffälliger Entwicklung ambulante Phimosenoperation in Äthernarkose. Anschließend akutes Coma hepaticum ungeklärter Ursache. Rasche Verschlechterung. Exitus.

Obduktionsbefund (Obduktion: Dr. STAMOU, Darmstadt)

Isolierte massive Glykogenose der Leber, geringe Glykogenablagerung in den Nierentubuli. Schleimig-eitrige Tracheobronchitis und Bronchiolitis. Dilatation des ganzen, besonders des rechten Herzens.

Mikroskopische Befunde

Periportalfelder gering fibrös-zellig verbreitert mit schmalen, zart ausgezogenen Bindegewebsausläufern, die die originären Läppchen unvollständig umgeben. Kräftig kollagenisierte und vermehrte Gitterfasern, die die Leberzellen als starres Maschenwerk umspinnen; die Radiäranordnung der Leberzellbalken ist erkennbar. Keine Rundzellinfiltrate, keine Blutbildungsherde.

III. Reaktionsformen der Leber im späteren Kindesalter

Je später die Kinder von einer hepatotropen Noxe befallen werden, desto mehr gleichen sich die Reaktionsformen der Leber der der Erwachsenen an. Daß dabei besondere Spielarten auftreten können, zeigen die Veränderungen eines 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kindes, die deutlich erkennen lassen, daß die Sklerosierung des Gitterfasernetzes auch unabhängig von den Periportalfeldern erfolgen kann.

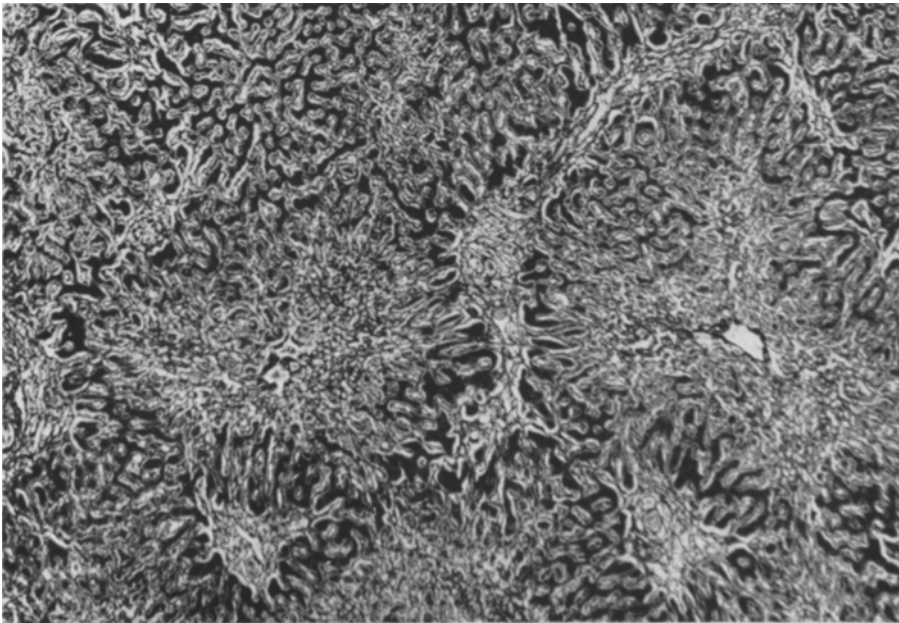


Abb. 4. Fall VI, $2\frac{1}{2}$ Jahre alter Knabe, läppchenzentrale und intermediäre Sklerose, Gerüstkollaps und Gitterfaservermehrung der zentralen und intermediären Läppchenabschnitte (s. Text). In den peripheren Abschnitten radiär zu den Zentralvenen angeordnete Leberzellplatten, Gomori, Leitz-Ortholux Objektiv $4\times$

Fall VI (S. 243/66)

Vorgeschichte

Im Alter von $2\frac{1}{2}$ Jahren verstorbener Knabe. Erfolgreich operierte doppelseitige Choanalstenose. Im Alter von 2 Jahren röntgenologisch verbreitertes Herz bei klinisch unauffälligem Herzbefund. Diese Veränderung bildete sich zurück. Dann im EKG pathologischer Rechtstyp. 8 Tage vor dem Tod Ödeme. 1 Tag vor dem Tod stationäre Aufnahme, schlapp, müde, wollte immer schlafen. Rascher Verfall. Exitus, ohne daß eine Diagnose gestellt werden konnte.

Obduktionsbefunde

Leber vergrößert, konsistenzvermehrte, feingranulierte Oberfläche, auf dem Schnitt betonte Läppchenzeichnung. Feste dunkelrote Milz. 450 cm^3 Ascites, Ödem der Darmschleimhaut. Pastöser Habitus, angedeuteter Epicantus. Ödeme der Beine, Gesichtsoedem. Hypertrophie des linken Ventrikels, Dilatation des ganzen Herzens. Stauung der Lungen mit bronchopneumonischen Herden. Beiderseits Pleuraerguß von je 150 cm^3 .

Mikroskopische Befunde

Leber. Läppchenzeichnung betont. Periportalfelder erheblich fibrözellig verbreitert mit dichten Rundzellinfiltraten und reichlich zipfligen Bindegewebsausläufern in das Parenchym. In den peripheren Läppchenabschnitten deutliche Radiäranordnung der Leberzellplatten zu den Zentren. Dagegen erhebliche Sklerose der intermediären und läppchenzentralen Abschnitte mit verwaschener Darstellung vielfach atrophischer Leberepithelien. Im Silberfaserbild (Abb. 4 und 5) stark vermehrte Faserbildung und Gerüstsklerose, die zwischen den verschälerten Parenchymzellen netzförmig entwickelt ist.

Herz. Hypertrophie der Herzmuskelfasern des linken Ventrikels, keine Fibrosierung, keine entzündlichen Infiltrate. Geringe Fibroelastosis endocardica.

Lunge. Stauung, bronchopneumonische Herde.

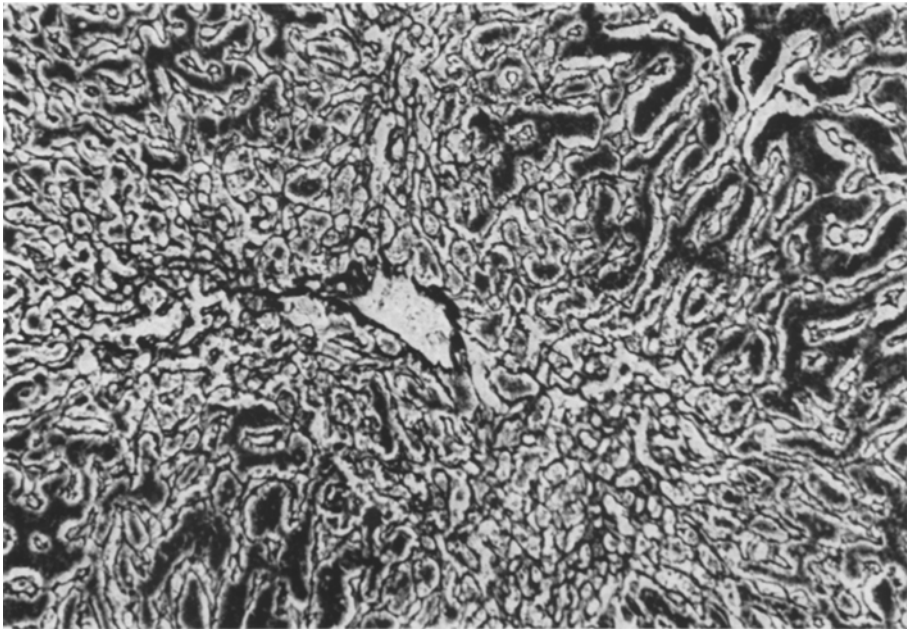


Abb. 5. Fall VI, Ausschnitt aus Abb. 4, Gomori, Leitz-Ortholux Objektiv 10 \times

Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um das Bild einer sog. infantilen Sklerose, die in Europa sehr selten beobachtet wird (POPPER u. SCHAFFNER, 1961). Es bestehen pathogenetische Beziehungen zur Endophlebitis hepatica und zum Kwashiorkor, allerdings auch zur subakuten gelben Leberdystrophie. Hier tritt eine netzförmige Fibrose im Bereich der läppchenzentralen und intermediären Läppchenabschnitte auf. In den Randpartien, also den peripheren Läppchenabschnitten bleibt die Radiäranordnung der Leberzellplatten deutlich erhalten. Hierbei handelt es sich natürlich um eine erst nach der Geburt aufgetretene Erkrankung. In diesem Fall einer späten kindlichen Leberfibrose reagieren die Periportalfelder wie beim Erwachsenen in Form einer fibrös zelligen Verbreiterung und dichter Rundzellinfiltration.

IV. Reifestörung der geschädigten kindlichen Leber

Daß bei den Lebern in der fetalen und Neugeborenenperiode noch nicht voll entwickelte „entzündliche“ Reaktionen vorliegen, wurde dargelegt; es bedarf aber noch der Erörterung, daß auch das Leberparenchym in einem Stadium der funktionellen Unreife (s. bei LOESCHKE, 1962 u. DIEKHOFF, 1959) von einer Noxe betroffen wird und in seiner Entwicklung beeinflußt wird. Das Wachstum der Leber wird bei der massiven Gerüstsklerose (Fall I und II) sicher z. T. mechanisch behindert. Es ist jedoch anzunehmen, daß auch der Teilungsmechanismus der Parenchymzellen selbst durch die einwirkende Schädlichkeit gestört wird. Das ist aus der Beobachtung der fehlenden Regeneratknoten bei den frühinfantilen panlobulären Cirrhosen zu folgern, an denen ja die Wachstums- bzw. Regenerationstendenz abzulesen wäre. Die Begriffe Wachstum und Regeneration sind bei dem

sich entwickelnden Organ praktisch nicht zu trennen, während bei der Gewichts- und Größenkonstanz der Lebern Erwachsener ja nur die Regenerationsvorgänge der geschädigten Leber eine Rolle spielen. In ihrer Struktur zeigt dabei die Leberzelle in der Perinatalzeit und im Kindesalter die Besonderheit der mehrkernigen Riesenzelle, die offenbar ganz unspezifisch bei Gallengangsatresie, Cytomegalie, Riesenzellhepatitis (SCHAFFNER u. POPPER, 1963) und Lebercirrhosen (RÖSSLE, 1930; GÖGL, 1947 u. a.) Ausdruck des Wachstums bzw. der Regeneration ist. Die vielkernige Parenchym-Riesenzelle ist dabei offenbar das Resultat einer unmittelbar in den Mitoseablauf eingreifenden Schädlichkeit. Unklar bleibt, warum die vielkernige Riesenzelle in der Erwachsenenleber nicht beobachtet wird. Sicher sind Reifegrad der Parenchymzelle und Intensität der Noxe dabei wesentliche Faktoren. Die Beobachtung der vielkernigen Riesenzellen bei biliären Cirrhosen als Folge einer Gallengangsatresie sprechen gegen eine besondere Abhängigkeit der Riesenzellentwicklung von der immunologischen Situation.

Literatur

- ACHAR, S. T., V. B. RAJU, and S. SRIMAMACHARI: Indian childhood cirrhosis. *J. Pediat.* **57**, 744—758 (1960).
- ATERMANN, K.: Neonatal hepatitis and its relation to viral hepatitis of mother. A review of the problems. *Amer. J. Dis. Child.* **105**, 395—416 (1963).
- BALIS, J. U., A. CHAN, and P. E. CONEN: Electron microscopy study of the developing liver. *T. Gastro-ent.* **7**, 133—147 (1964).
- BECKER, V., u. A. KOSEGARTEN: Die textuelle perinatale Leberreifung. *Acta hepato-splenol. (Stuttg.)* **10**, 145—153 (1963).
- BÖHM, W., u. U. WILLNOW: Granulomartige Hepatitis bei konnataler Toxoplasmose. *Z. Kinderheilk.* **88**, 215—225 (1963).
- BOLCK, F.: Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. III/2, S. 219ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- BREDT, H.: Über Probleme der allgemeinen Pathologie (erörtert am Entzündungs- und Geschwulstbegriff). *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **89**, 327 (1952).
- BREITFELLNER, G.: Die Hypoplasie der intrahepatischen Gallenwege. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **107**, 566—575 (1965).
- BRUNS, G.: Die sog. infantilen Lebercirrhosen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **89**, 333 (1952).
- CARSTEN, P. M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Sinuswand menschlicher fetaler Lebern. *Z. Zellforsch.* **54**, 252—261 (1961).
- CHEN, HAI-CHIN: Primary intrahepatic cholestasis in early infancy. A morphological study on prolonged obstructive jaundice and its relationship with neonatal giant cell hepatitis. *Acta path. jap.* **12**, 351—377 (1962).
- COSSSEL, L.: Die menschliche Leber im Elektronenmikroskop. Untersuchungen an Leberpunktaten. Jena: Gustav Fischer 1964.
- DIECKHOFF, J., u. J. SCHMIDT: Zur Leberfunktion des reifen und unreifen Neugeborenen. *Arch. Kinderheilk.* **159**, 113 (1959).
- DOBBERSTEIN, J.: Beiträge zur Phylogense der Entzündung der Wirbeltiere. Berlin: Akademie Verlag 1960.
- DOERR, W.: Robert Rössle 80 Jahre alt. *Dtsch. med. J.* **7**, 524—532 (1956).
- Prinzipien und Pathogenese angeborener und erworbener Herzfehler, (Schluß). *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 1129—1134 (1964).
- DUNN, P. M.: Obstructive jaundice and haemolytic disease of the newborn. *Arch. Dis. Childh.* **38**, 54—61 (1963).
- ESSBACH, H.: *Paidopathologie*. Edition Leipzig 1963.

- GÖGL, A.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Lebercirrhose bei Säuglingen und Kleinkindern (infantile Cirrhose) mit endemischer Häufung. Wien. Beitr. Kinderheilk. **1** (1947).
- GOERTTLER, K.: Terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 35 (1957).
- HOLFELD, H.: Über schwere Leberdystrophie bei einem Neugeborenen, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der diaplazentaren Hepatitisübertragung. Arch. Kinderheilk. **149**, 270 (1954).
- KASAI, M., W. C. YAKOVAC, and C. E. KOOP: Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis. Arch. Path. **74**, 152—162 (1962).
- KAUFMANN, G.: Tetrachlorkohlenstoff-Cirrhose und Restauration der Leber. Beitr. path. Anat. **113**, 253—270 (1953).
- KERR, D. N. S., C. V. HARRISON, S. SHERLOCK, and R. M. WALKER: Congenital hepatic fibrosis. Quart. J. Med., N.S. **30**, 91—117 (1961).
- KLEINSCHMIDT, H. J., u. G. REIME: Frühkindliche Lebercirrhose bei Glykogenspeicherkrankheit. Med. Bild. **4**, 144—145 (1961).
- KÖSSLING, F. K.: Zur Embryologie und angeborenen Hyperplasie der intrahepatischen Gallengänge mit perilobulärer und nodulärer Leberfibrose. Virchows Arch. path. Anat. **338**, 210—223 (1965).
- LAPP, H.: Die submikroskopische Organisation der Leberzelle. Münch. med. Wschr. **105**, 1—12 (1963).
- LOESCHKE, A.: Über Leberschädigung im Säuglingsalter. Z. ärztl. Fortbild. (West-Berlin) **51**, 421—428 (1962).
- MAHNKE, P., u. B. GANTENBEIN: Untersuchungen zur sog. „infiltrativen Hepatitis“ im Kindesalter. Zbl. allg. Path. path. Anat. **108**, 412—416 (1966).
- MCCARTHY, L. J., A. H. BAGGENSTOSS, and G. B. LOGAN: Congenital hepatic fibrosis. Gastroenterology **49**, 27—36 (1965).
- MERKER, H. J., u. P. M. CARSTEN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Erythropoese in der Leber menschlicher Embryonen. Blut **9**, 329—344 (1963).
- MORALES, H. E.: Congenital hepatic fibrosis and its management. Amer. J. Surg. **108**, 167—172 (1965).
- MUNDT, G., u. R. PABST: Angeborene Lebercirrhose. Kinderärztl. Prax. **23**, 69 (1955).
- NOESKE, K.: Biopsische und autopsische Beobachtungen an zwei Fällen von intrahepatischer Gallengangsaplasie. Frankfurt. Z. Path. **74**, 346—355 (1965).
- POPPER, H.: Das Problem der Einteilung der Lebercirrhosen. Wien. klin. Wschr. **77**, 352—355 (1965).
- , u. F. SCHAFFNER: Die Leber. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- POTTER, E. L.: Pathology of the fetus and the infant, 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers 1962.
- REIFFENSTUHL, G.: Infantile Lebercirrhose und ABO-Inkompatibilität. Schweiz. Z. allg. Path. **16**, 197—209 (1953).
- REZZA, E., W. FELICI, V. COLLORIDI, and G. NATOLI: Prolonged obstructive neonatal jaundice as a manifestation of chronic idiopathic jaundice. Helv. paediat. Acta **18**, 424—432 (1963).
- RÖSSLE, R.: Verh. dtsh. Ges. Path. 19. Tagg (1923).
- In: HENKE-LUBARSCH, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1. Berlin: Springer 1930.
- ROSCHLAU, G.: Zur Lebercirrhose des Säuglings bei Galaktosämie. Zbl. allg. Path. path. Anat. **103**, 364—375 (1962).
- SCHAFFNER, F., and H. POPPER: Morphologic studies in neonatal cholestasis with emphasis on giant cells. Ann. N.Y. Acad. Sci. **111**, 358—374 (1963).
- SHORTER, R. G., G. B. LOGAN, J. L. BOLLUSAN, and H. A. BAGGENSTOSS: Neonatal hepatitis. Proc. Mayo Clin. **36**, 148—157 (1961).

- TER-GRIGOROWA, H.: Foetale und neonatale Hepatitiden und deren Folgen. Zbl. allg. Path. path. Anat. **108**, 297—303 (1965).
- THALER, M. M.: Fatal neonatal cirrhosis: entity or end result? A comparative study of 24 cases. Pediatrics **33**, 721—734 (1964).
- THALHAMMER, O.: Pränatale Erkrankungen des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1967.
- VORNDAMME, I.: Zur Pathologie der „Riesenzellhepatitis“ im frühen Säuglingsalter. Acta hepato-splenol. (Stuttg.) **12**, 79—88 (1965).
- WEHNER, G.: Lebereirrhose bei eineiigen Zwillingen. Dtsch. Gesundh.-Wes. **17**, 1341—1343 (1962).
- ZOLLINGER, H. U.: Foetale Entzündung und heterotope Blutbildung. Schweiz. Z. Path. **8**, 311 (1945).
- Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. Verhandl. der Dtsch. Ges. für Pathologie, 40. Tagg, 22—40 (1956).

Dr. HARRO SEELIGER
Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes
665 Homburg (Saar)